

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de bisoprolol fumarato y 25 mg de hidroclorotiazida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, redondos (diámetro de 9,07 mm), biconvexos, con las marcas “L” y “6” separados por una ranura en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.

La combinación a dosis fijas de bisoprolol e hidroclorotiazida está indicada en pacientes cuya presión arterial no se controla de manera adecuada usando bisoprolol o hidroclorotiazida en monoterapia.

Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas sólo está indicado para adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

La dosis recomendada es de 5 mg de bisoprolol y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día (equivalente a un comprimido de 5 mg / 12,5 mg o a medio comprimido de 10 mg / 25 mg Bisoprolol/Hidroclorotiazida).

Si la bajada de la presión no es suficiente, la dosis puede ser incrementada a 10 mg de bisoprolol y 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día (equivalente a dos comprimidos recubiertos de 5/12,5 mg o bien un comprimido recubierto de 10/25 mg de bisoprolol/hidroclorotiazida).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática o renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la eliminación de la hidroclorotiazida se reduce, por tanto, puede tener que administrarse una dosis más baja (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No hay experiencia en población pediátrica con este medicamento, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Forma de administración

Vía oral.

Generalmente, el tratamiento con Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas comprimidos recubiertos con película EFG es un tratamiento a largo plazo.

Los comprimidos se deben tomar a la hora del desayuno (por la mañana). Deben tragarse enteros con un poco de líquido y no se deben masticar.

Después de un tratamiento a largo plazo, se recomienda una disminución gradual del tratamiento con bisoprolol/hidroclorotiazida (la dosis debe reducirse a la mitad en el transcurso de 7-10 días), particularmente en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que la retirada brusca del tratamiento puede provocar un deterioro agudo del estado del paciente (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Bisoprolol fumarato/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo, otras tiazidas, sulfonamidas o alguno de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardíaca aguda o con episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran terapia ionotrópica intravenosa.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Síndrome del seno enfermo.
- Bloqueo sinoauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave (EPOC).
- Formas graves de la enfermedad oclusiva arterial periférica o formas graves del síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min o creatinina sérica > 1.8 mg/100 ml).
- Insuficiencia hepática grave, incluido pre-coma y coma hepático.
- Hipokalemia refractaria.
- Lactancia.
- Hiponatremia grave.
- Hipercalcemia.
- Gota.
- Uso concomitante de floctafenina o sultoprida (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con bisoprolol no se debe retirar de forma brusca a menos que esté claramente indicado, ya que la retirada brusca de bisoprolol puede provocar deterioro del estado general del paciente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica (ver sección 4.2).

Bisoprolol fumarato/hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, el tratamiento con bisoprolol solo debe iniciarse después del ajuste de dosis individualizado.
- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedad obstructiva de las vías aéreas).
- Uso concomitante con anestésicos inhalados.
- Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones en la glucemia; los síntomas de hipoglucemia pueden quedar enmascarados.
- Ayuno estricto y esfuerzo físico extenuante (debido a posibles hipoglucemias graves).
- Terapia de desensibilización.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Enfermedad oclusiva arterial periférica, los síntomas pueden empeorar especialmente al principio del tratamiento.
- Hipovolemia.
- Deterioro de la función hepática.
- Disfunción renal leve o moderada.

En pacientes con asma bronquial y otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar síntomas, se recomienda una terapia broncodilatadora concomitante. Ocasionalmente, se puede producir un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo tanto, es posible que sea necesario aumentar la dosis de β_2 -estimulantes.

La administración a largo plazo de hidroclorotiazida puede conducir a alteraciones en los líquidos y electrolitos, en particular a hipopotasemia e hiponatremia, también hipomagnesemia, hipocloremia e hipercalcemia.

La hipopotasemia propensa el desarrollo de arritmias graves, particularmente de Torsades de Pointes que pueden ser fatales. La alcalosis metabólica puede empeorar, como resultado, el desequilibrio de líquidos y electrolitos.

El beneficio de los efectos de los diuréticos tiazídicos sólo deriva si la función renal es normal o casi normal (niveles de creatinina sérica inferiores a 220 $\mu\text{mol/l}$ en adultos). Esta insuficiencia renal transitoria no es relevante en pacientes con función renal normal, pero puede empeorar la insuficiencia renal preexistente.

El cumplimiento estricto de las contraindicaciones es imprescindible en los pacientes de edad avanzada, estos deberán comenzar con una dosis baja y con monitorización estrecha.

En pacientes con hiperuricemia, el riesgo de ataques de gota puede verse incrementado. La dosis se deberá ajustar en función de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico.

Igual que otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede aumentar la sensibilidad hacia los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Esto también se aplica a los tratamientos de desensibilización. El tratamiento con epinefrina puede no dar siempre los resultados terapéuticos esperados.

A los pacientes con psoriasis o con historia de psoriasis, únicamente se deben administrar beta-bloqueantes (por ejemplo, bisoprolol) tras un análisis cuidadoso de la relación beneficio-riesgo.

En pacientes con feocromocitoma, no se deben administrar beta-bloqueantes (por ejemplo, bisoprolol) hasta después del bloqueo del receptor alfa.

Bajo el tratamiento con beta-bloqueantes, como bisoprolol, pueden enmascarse los síntomas de la tirotoxicosis.

El bisoprolol puede reducir el lagrimeo. Los pacientes que usen lentes de contacto deben ser advertidos de este efecto.

Anestesia general

En pacientes sometidos a anestesia general, estos medicamentos (beta-bloqueantes) pueden reducir la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción, la intubación y el período postoperatorio. Actualmente se recomienda el mantenimiento del tratamiento beta-bloqueante en el preoperatorio. El anestesista debe ser consciente del tratamiento con beta-bloqueantes debido a la posibilidad de interacciones con otros medicamentos, pudiéndose producir bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y la disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario retirar la terapia con betabloqueantes antes de la cirugía, debe hacerse gradualmente y completarse aproximadamente 48 horas antes de la anestesia.

Fotosensibilidad

En raras ocasiones, los diuréticos tiazídicos pueden producir reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si se produce una reacción de fotosensibilidad se deben proteger las áreas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA. En casos graves, puede ser necesario detener el tratamiento.

Nota

Durante el tratamiento a largo plazo con Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas, se recomienda monitorizar los electrolitos séricos (especialmente potasio, sodio y calcio), creatinina y urea, los lípidos séricos (colesterol y triglicéridos), el ácido úrico y la glucosa en sangre.

Uso en deportistas

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

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Sulfonamidas o derivados de las sulfonamidas, pueden causar una reacción idiosincrática que resulte en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular, que aparece habitualmente a las horas o semanas tras el inicio del tratamiento. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado, puede provocar pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es la discontinuación del tratamiento tan rápido como sea posible. Pueden ser necesario tratamientos médicos o quirúrgicos en caso de que la presión intraocular no se controle. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historial de alergia a la penicilina o la sulfonamida.

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 ante cualquier lesión de la piel sospechosa. Se debe indicar 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).

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 bisoprolol fumarato/hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Información general

El efecto de ciertos medicamentos, puede verse afectado como resultado de alteraciones de los niveles séricos de potasio.

Combinaciones contraindicadas:

- Floctafenina: en casos de shock o hipotensión inducidos por floctafenina, los beta-bloqueantes pueden reducir las reacciones de compensación cardiovascular (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas:

- Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y del tipo diltiazem: tienen un efecto negativo en la contractibilidad y en la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes con tratamiento betabloqueante, puede producir una hipotensión profunda y un bloqueo auriculoventricular.
- Agentes antihipertensivos de acción central (por ejemplo, metildopa, moxonidina, reserpina). El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede provocar una reducción adicional en la frecuencia y del flujo de salida cardíaco, así como, vasodilatación. Una retirada brusca, puede incrementar el riesgo de hipertensión de rebote, en especial, si es antes de una interrupción del betabloqueante.
- Litio: este medicamento puede intensificar el efecto cardiotóxico y neurotóxico del litio mediante la reducción de la excreción del litio.

Combinaciones que deben usarse con precaución:

- Medicamentos no antiarrítmicos que pueden inducir “Torsade de Pointes”: (por ejemplo, astemizol, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina, esparfloxacino, terfedadina y vincamina). La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de taquicardia por torsades de pointes. En casos de hipopotasemia, se deben usar medicamentos que no causen torsades de pointes.
- Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (tales como nifedipino, amlodipino): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de un deterioro adicional de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Otros fármacos antihipertensivos u otros medicamentos que producen hipotensión (por ejemplo, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión.
- Inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril), antagonistas de la angiotensina II: riesgo de caída significativa de la presión arterial y/o insuficiencia renal aguda durante el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA en pacientes con depleción de sodio preexistente (especialmente en pacientes con estenosis arterial renal). Si se ha producido una disminución del sodio debido a un tratamiento diurético anterior, se debe interrumpir el diurético 3 días antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la ECA (o antagonista de angiotensina II) o bien iniciar la terapia con el inhibidor de la ECA (o antagonista de angiotensina II) a una dosis inferior e

incrementar gradualmente .

- Antiarrítmicos de clase I (por ejemplo, disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): el efecto en el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse y el efecto inotrópico negativo puede incrementarse.
 - Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona): el efecto en el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse.
 - Antiarrítmicos que pueden inducir “Torsade de Pointes”: Sustancias clase IA (quinidina, disopiramida) y clase III (amiodarona y sotalol). La hipopotasemia puede facilitar la aparición de “Torsade de Pointes”. Se debe evitar la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla. El intervalo QT debe ser monitorizado. Si se produce Torsade de Pointes, no deben administrarse agentes antiarrítmicos (terapia con marcapasos).
 - Medicamentos no antiarrítmicos que pueden inducir “Torsade de Pointes”: la hipopotasemia puede provocar la aparición de “Torsade de Pointes”.
 - Medicamentos para-simpaticomiméticos (incluido tacrina): el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
 - Beta-bloqueantes tópicos (por ejemplo, colirios para el tratamiento del glaucoma) pueden añadir efectos sistémicos a los de bisoprolol.
 - Insulina y antidiabéticos orales: pueden producir un aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los adrenoreceptores beta puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
 - Anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (ver sección 4.4).
 - Glucósidos digitálicos: aumento del tiempo de conducción auriculoventricular, reducción de la frecuencia cardíaca. Si durante el tratamiento con este medicamento se desarrolla hipopotasemia y/o hipomagnesemia, el miocardio puede presentar una mayor sensibilidad a los glucósidos cardíacos, dando lugar a un aumento de los efectos adversos de los digitálicos.
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): los AINEs pueden reducir el efecto hipotensor. En pacientes que desarrollan hipovolemia la administración concomitante de AINEs puede provocar un fallo renal agudo.
 - Beta-simpaticomiméticos: la combinación con bisoprolol puede disminuir el efecto de ambos medicamentos. En pacientes bajo tratamiento para reacciones alérgicas, se puede requerir una mayor dosis de epinefrina.
 - Simpaticomiméticos que activan beta- y alfa-adrenoreceptores (por ejemplo, epinefrina y norepinefrina): la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión arterial. La combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión arterial y una claudicación intermitente exacerbada. Se considera que estas interacciones son más probables con los betabloqueantes no selectivos.
- Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazina y otros agentes antihipertensivos: intensifican el efecto antihipertensivo.
- Medicamentos utilizados para disminuir los niveles de ácido úrico: su efecto puede atenuarse debido a la administración concomitante con bisoprolol/hidroclorotiazida.
 - Medicamentos que provocan una pérdida de potasio (como corticoesteroides, ACTH, carbenoxolona, anfotericina B, furosemida o laxantes): el uso concomitante puede provocar un incremento de la pérdida de potasio.
 - Metildopa: se han descrito casos aislados de hemólisis debido a la formación de anticuerpos contra la hidroclorotiazida.
 - Colestiramina, colestipol: reducen la absorción de la hidroclorotiazida.

Combinaciones que deben valorarse:

- Corticoesteroides: reducen el efecto antihipertensivo.
- Mefloquina: incrementan el riesgo de bradicardia.
- Cimetidina: puede incrementarse el efecto del bisoprolol/hidroclorotiazida.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (excepto los IMAO-B): incrementan el efecto antihipertensivo de los beta-bloqueantes, incluido el riesgo de crisis hipertensivas.
- Cuando se administran altas dosis, los efectos tóxicos de los salicilatos en el sistema nervioso se

pueden ver intensificados.

- Rifampicina: puede producirse una ligera reducción en la vida media del bisoprolol posiblemente debido a la inducción enzimática y la metabolización del fármaco. Normalmente, no es necesario un ajuste de dosis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bisoprolol:

El bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos nocivos en el embarazo y/o el feto. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, que se ha asociado con un retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo, hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si es necesario el tratamiento con beta-bloqueantes, es preferible usar bloqueantes selectivos beta1-adrenérgicos.

Hidroclorotiazida:

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

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológico el uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y la hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe usarse para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se pueda usar otro tratamiento.

Lactancia

El bisoprolol/hidroclorotiazida no debe usarse en mujeres en periodo de lactancia. La hidroclorotiazida puede inhibir la producción de leche.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en humanos para la combinación. En estudios con animales con bisoprolol o hidroclorotiazida no se mostró influencia sobre la fertilidad o la reproducción.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En general, Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas no tiene o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual de los pacientes al tratamiento, la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse alterada. Esto debe tenerse en cuenta particularmente al inicio del tratamiento, durante un cambio de tratamiento o en combinación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes definiciones aplican a la terminología de frecuencia usada:

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 ($< 1/10.000$)

No conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>						cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
<i>Trastornos del sistema linfático y la sangre</i>				leucopenia, trombocitopenia	agranulocitosis	
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>		aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol, hiperglucemia, hiperuricemia, alteración del equilibrio electrolítico (en particular hipopotasemia e hiponatremia, también hipomagnesemia e hipocloremia así como hipercalcemia)	pérdida de apetito		alcalosis metabólica	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			trastornos del sueño, depresión	pesadillas, alucinaciones		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		mareos*, dolor de cabeza*				
<i>Trastornos oculares</i>				disminución de la producción	conjuntivitis	derrame coroideo

				de lágrimas (a tener en cuenta para personas portadoras de lentillas), alteraciones visuales		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				trastornos de la audición		
<i>Trastornos cardíacos</i>			bradicardia, trastornos de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca pre-existente			
<i>Trastornos vasculares</i>		sensación de frío o entumecimiento de las extremidades	hipotensión ortostática	síncope		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias	rinitis alérgica	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)	enfermedad pulmonar intersticial
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento	molestias abdominales, incremento de amilasas, pancreatitis		pancreatitis	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				enzimas hepáticas elevadas (ASAT y ALAT) hepatitis, ictericia		
<i>Trastornos de la piel y del tejido</i>				reacciones de hipersensibilidad tales	alopecia, lupus eritematoso	

<i>subcutáneo</i>				como picor, enrojecimiento, sarpullido, fotodermatitis, púrpura, urticaria	cutáneo. Los beta-bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis o inducir reacciones similares a la psoriasis, como enrojecimiento	
<i>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			debilidad muscular, calambres musculares			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		glucosuria	incremento reversible de creatinina y urea plasmática			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				trastornos de impotencia		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		fatiga*	astenia		dolor en el pecho	

* Estos síntomas pueden ocurrir particularmente al inicio del tratamiento. Normalmente son leves y la mayoría desaparecen al cabo de 1-2 semanas.

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 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

Los signos más frecuentes esperados tras una sobredosis con un beta-bloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Existe una gran variabilidad

entre individuos en la sensibilidad a una única dosis elevada de bisoprolol. Los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente los más sensibles.

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

Tratamiento

En general, si se produce una sobredosis, se recomienda la suspensión del tratamiento y un tratamiento de soporte sintomático.

La bradicardia que surge de una sobredosis se trata con atropina (de 1 mg a 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 se pueden tratar con teofilina, derivados de teofilina o medicamentos β -miméticos.

Si ha pasado poco tiempo (0-2 h) desde la sobredosis, se administra carbón activo al paciente y se puede considerar el lavado gástrico. La frecuencia cardíaca, la presión arterial, el equilibrio de electrolitos y glucosa deben controlarse. Hay datos limitados que sugieren que el bisoprolol es apenas dializable. No se ha establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: C07BB07. Agentes betabloqueantes, selectivos y tiazidas.

Bisoprolol

El bisoprolol es un beta-bloqueante que ocupa una posición intermedia en referencia a la lipofilia / hidrofilia. Es altamente β 1-selectivo (“cardioselectivo”) sin actividad simpaticomimética intrínseca y sin efecto membrana-estabilizante clínicamente relevante.

Dependiendo del nivel de tono simpático, reduce la frecuencia cardíaca y la contractilidad, la velocidad de conducción AV y la actividad de la renina plasmática. Debido a la inhibición de los β 2-receptores, el bisoprolol puede producir un ligero aumento en el tono de los músculos lisos.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un derivado de la benzotiadiazina que principalmente aumenta la excreción de los electrolitos y en segundo lugar aumenta el flujo urinario mediante la unión osmótica del agua.

La hidroclorotiazida inhibe predominantemente la absorción del sodio en los túbulos distales, de manera que, como máximo se excreta alrededor del 15% del sodio que pasa por la filtración glomerular. El alcance de la excreción de los cloruros, corresponde aproximadamente a esta excreción de sodio.

Debido a la hidroclorotiazida, también aumenta la excreción de potasio, que se determina principalmente por la secreción de potasio en los túbulos distales y en el túbulo colector (aumento del intercambio entre los iones de sodio y potasio). El efecto salurético o diurético de la hidroclorotiazida no se modifica de forma significativa por la acidosis o la alcalosis.

El porcentaje de filtración glomerular se altera al principio en pequeña medida. Durante la terapia a largo plazo con hidroclorotiazida, la excreción de calcio por los riñones se reduce, con lo que se puede producir una hipercalcemia.

En pacientes hipertensos, la hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo. El mecanismo no está lo suficientemente claro hasta la fecha. El efecto reductor de la vasotonía de los diuréticos tiazídicos es debido a una disminución de las concentraciones de sodio en la pared del vaso y, por lo tanto, la capacidad de respuesta a la noradrenalina se ve reducida, entre otros.

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

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 (≥ 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 (~ 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

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad de bisoprolol contenido en los comprimidos recubiertos, es de alrededor del 90%.

Absorción

Después de la ingesta, el bisoprolol se absorbe casi por completo ($> 90\%$). En el primer paso por el hígado (efecto de primer paso), el 10% de la dosis como máximo se inactiva debido a la metabolización. La alta tasa de absorción y el pequeño efecto de primer paso conducen a una biodisponibilidad absoluta del 88%. Bisoprolol puede tomarse con el estómago vacío y junto con el desayuno sin ningún cambio en el comportamiento de absorción. La biodisponibilidad de bisoprolol es la misma en ambos casos.

Distribución

El bisoprolol se une a las proteínas plasmáticas al 30%. Por lo tanto, no se producen interacciones con otros medicamentos en el sentido de desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. La farmacocinética del bisoprolol es insensible a las alteraciones fisiopatológicas de las proteínas plasmáticas, por ejemplo, en ácido elevado a 1-glicoproteínas.

Como única sustancia moderadamente lipofílica, el bisoprolol muestra un volumen de distribución medio, por su baja unión a proteínas plasmáticas. La determinación exacta después de la administración intravenosa proporcionó 226 ± 11 l ($x \pm$ SEM).

Biotransformación

El bisoprolol se elimina del plasma a través de dos vías de depuración igualmente efectivas: la mitad de la metabolización a metabolitos inactivos en el hígado, la otra mitad la excreción renal como sustancia inalterada.

Eliminación

El bisoprolol se elimina del plasma con una vida media de 10-12 horas. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 1-3 horas después de la administración.

Hidroclorotiazida

Absorción

Después de la administración oral, la hidroclorotiazida se absorbe del tracto gastrointestinal aproximadamente el 80%. La disponibilidad sistémica es del $71 \pm 15\%$.

Distribución

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

Biotransformación

La hidroclorotiazida se excreta en personas sanas en más del 95% en forma inalterada a través de los riñones.

Eliminación

La vida media de eliminación es de 2,5 horas en la función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos generalmente se alcanzan después de 2-5 horas. Se incrementa en la función renal alterada y es de aproximadamente 20 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal.

El efecto diurético aparece dentro de 1-2 horas. La duración del efecto diurético es de 10-12 horas dependiendo de la dosis, el efecto antihipertensivo se mantiene hasta 24 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos para bisoprolol e hidroclorotiazida no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Al igual que otros betabloqueantes, el bisoprolol administrado a altas dosis en estudios con animales reveló efectos tóxicos en la madre (disminución de la ingesta de alimentos y aumento de peso) y en embriones y/o feto (aumento en el número de abortos tardíos, reducción en el peso al nacer de descendencia, retraso del desarrollo físico hasta el final de la lactancia). Sin embargo, ni el bisoprolol ni la hidroclorotiazida han mostrado ningún efecto teratogénico. No se observó ningún agravamiento de la toxicidad cuando las dos sustancias farmacológicas se administraron simultáneamente.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Celulosa, microcristalina (Grado-112)
Crospovidona (Tipo A)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 2910 (6 cPs)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

Óxido de hierro rojo

Óxido de hierro amarillo

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

Mantener en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas comprimidos recubiertos con película EFG está disponible en envases blíster de PVC/PE/PVdC transparente-Aluminio.

Tamaños de envase:

Blíster: 28, 30, 50, 56, 98 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bisoprolol/Hidroclorotiazida Aurovitas 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG; N° Reg: 85.018

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

Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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