

BISOCOR® PLUS D

Bisoprolol Hemifumarato / Amlodipina/ Hidroclorotiazida
Vía oral



FÓRMULAS

	BISOCOR® PLUS D 5/5/12.5 Comprimido	BISOCOR® PLUS D 10/10/12.5 Comprimido
Bisoprolol Hemifumarato	5 mg	10 mg
Amlodipina Besilato equivalente a Amlodipina base	5 mg	10 mg
Hidroclorotiazida	12.5 mg	12.5 mg
Excipientes c.s.p	1 Comp	1 Comp

DESCRIPCIÓN

BISOCOR® PLUS D contiene:

Bisoprolol: es un potente β bloqueador altamente selectivo que disminuye los niveles plasmáticos de renina cuando se combina con diuréticos y en pacientes con angina pectoris reduce la demanda de oxígeno. También posee propiedades anestésicas locales.

Amlodipina: que es un calcioantagonista (bloqueador de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones calcio) del grupo de las dihidropiridinas, que impide el paso de los iones calcio a través de la membrana al músculo liso y cardíaco. La acción antihipertensiva de la amlodipina es debido a un efecto relajador directo del músculo liso vascular.

Hidroclorotiazida: un agente diurético tiazídico, cuyo perfil farmacológico permite su dosificación una vez al día.

INDICACIONES

Está indicado para el Tratamiento de la hipertensión arterial.

POSOLOGÍA

Terapia inicial: La posología será establecida por el médico en función de la respuesta del paciente. La terapia puede iniciarse con la dosis mínima (Bisoprolol 5 mg con Amlodipina 5 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg). Una vez por día. Posteriormente (a intervalos de 14 días) si la dosis no es suficiente, aumentar a 1 comprimido de **BISOCOR® PLUS D** (Bisoprolol 10 mg con amlodipina 10 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg). Una vez por día o según criterio médico.

Suspensión del tratamiento: Deberá ser gradual durante un período de alrededor de 2 semanas, bajo estricto control médico.

Niños: No existe experiencia pediátrica.

Reemplazo de la terapia: **BISOCOR® PLUS D** puede reemplazarse por sus componentes individuales.

CONTRAINDICACIONES

BISOCOR® PLUS D está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto u otras drogas derivadas de la sulfonamida.

BISOCOR® PLUS D contiene amlodipina, la cual está estructuralmente emparentada con la nifedipina (una 1,4-dihidropiridina) y está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a las dihidropiridinas. La combinación debe ser empleada con precaución en pacientes con severa bradicardia o fallo cardíaco (en particular cuando se asocia a un b-bloqueante) debido a la posibilidad de un shock cardiogénico por sus propiedades inotrópicas negativas y potentes efectos hipotensores. Los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo que reciben amlodipina para el tratamiento de la angina deberán ser estrechamente vigilados para comprobar que el fármaco no empeora la insuficiencia cardíaca. Aunque la amlodipina ha mostrado no empeorar la insuficiencia cardíaca

de grado III, se debe evitar en los pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA Clase IV.

Al ser la amlodipina un potente hipotensor, esta combinación no debe ser administrada a pacientes con presión arterial sistólica < 90 mm Hg.

Insuficiencia hepática: **BISOCOR® PLUS D** contiene Amlodipina y como con todos los antagonistas del calcio, en los pacientes con alteración de la función hepática, la semivida de la amlodipina está prolongada, ya que la amlodipina se metaboliza por esta vía, y no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, en estos pacientes, las dosis deberán ser ajustadas en función de la respuesta iniciándose el tratamiento con dosis más bajas que en los adultos normales.

Esta combinación está relativamente contraindicada en pacientes con estenosis aórtica avanzada ya que puede empeorar el gradiente de presión anormal asociado a esta condición.

BISOCOR® PLUS D es contraindicado en la insuficiencia cardíaca por la descompensación (aunque puede administrarse una vez controlado el cuadro de descompensación). Esto se debe al bisoprolol. También está contraindicado en: Infarto de miocardio reciente. Hipotensión acusada, Shock, bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado, bradicardia de menos de 50 latidos/minuto, embarazo, especialmente en el tercer trimestre y durante el período de lactancia. Bisoprolol, por el momento, sólo debe emplearse tras un análisis riguroso de la indicación, aunque experimentalmente se ha demostrado que el paso a través de la placenta y la eliminación por la leche es escaso.

No existe experiencia pediátrica con bisoprolol, por tanto, no se recomienda su uso en niños. En caso de feocromocitoma, por causa del bisoprolol, debe administrarse siempre después de bloqueo alfa. Estadios avanzados de trastornos del riego sanguíneo periférico.

Por ser un beta-bloqueante cardioselectivo, puede emplearse con precaución en pacientes con enfermedades crónicas obstructivas de las vías respiratorias. Hay que tener presente, además, que en pacientes asmáticos puede provocar un aumento de la resistencia de las vías aéreas. En caso de producirse broncoespasmos pueden utilizarse broncodilatadores betamiméticos, como salbutamol o isoprenalina.

En pacientes diabéticos se tendrá presente que los betabloqueantes pueden enmascarar la taquicardia, uno de los primeros síntomas de hipoglucemia. Debe actuararse con precaución en los diabéticos con niveles glucémicos muy variables, en caso de ayuno prolongado y en pacientes con acidosis. Por la misma razón, podría enmascarar los primeros síntomas del hipertiroidismo.

En pacientes con trastornos de la función hepática o renal, de grado leve o moderado, no es necesario ajustar la dosis. Solamente en pacientes con fallo renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto) se dosificará en forma individual en función del efecto. Ello también es válido para pacientes con disfunción hepática en fase terminal.

Como el bisoprolol está clasificado dentro de la categoría C de fármacos en lo que se refiere a riesgo durante el embarazo, se debe tener precaución con la combinación. No existen estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, en estudios en ratas, el bisoprolol fue fetotóxico (aumentando el número de resorciones) y tóxico para la madre (disminución de la ingesta de alimento y del peso). En el conejo, el bisoprolol ha sido embriotóxico en dosis de 12.5 mg/kg/día. Por lo tanto, la combinación sólo se debe usar si el beneficio supera el riesgo potencial. En caso de utilización de esta combinación durante el embarazo y debido a la posibilidad de que en el recién nacido aparezca bradicardia, hipotensión e hipoglucemia, el tratamiento con bisoprolol debe suspenderse 72 horas antes de la fecha calculada del nacimiento. En caso de que esto no fuera posible, los recién nacidos han de controlarse minuciosamente durante las primeras 48-72 horas después del parto. El bisoprolol se ha detectado en pequeñas cantidades en la leche de las ratas, pero se desconoce si se excreta en la leche materna humana. La abrupta discontinuación de cualquier fármaco

beta-adrenérgico, incluyendo el bisoprolol contenido en **BISOCOR® PLUS D** puede ocasionar una isquemia del miocardio, infarto del miocardio, arritmias ventriculares o hipertensión severa, particularmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Se recomienda que la discontinuación del tratamiento se lleve a cabo en una semana.

Debido a que los beta-bloqueantes deprimen la conducción en el nodo AV, **BISOCOR® PLUS D** está contraindicado en pacientes con severa bradicardia sinusal o bloqueo A-V de segundo o tercer grado. En general, el bisoprolol está contraindicado en pacientes con shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca descompensada debida a disfunción del ventrículo. Aunque esta combinación se usa en pacientes con insuficiencia cardíaca, debe ser usada con precaución en dichos pacientes.

EFEKTOS ADVERSOS

BISOCOR® PLUS D es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Se han observado reacciones adversas ligeras o moderadas casi siempre relacionadas con los efectos vasodilatadores periféricos del fármaco. Las jaquecas y el edema son los dos efectos secundarios más frecuentes. También pueden aparecer debilidad, mareos, sofocos y palpitaciones y suelen estar relacionados con la dosis. Otros efectos secundarios poco frecuentes son angioedema, reacciones alérgicas y eritema multiforme. Se han comunicado varios casos de intenso prurito asociado a la amlodipina que desapareció al discontinuar el tratamiento.

En algún caso se ha comunicado ginecomastia aunque su relación con la combinación no ha sido establecida con toda seguridad. También se han observado raramente hiperplasia gingival, leucopenia y trombocitopenia y se han comunicado los siguientes efectos adversos cuya relación con la amlodipina es dudosa: vasculitis, bradicardia sinusal, angina, isquemia periférica, neuropatía periférica, síncope, hipotensión ortostática, parestesias, temblores, vértigo, visión borrosa, anorexia, constipación, diarrea, disfagia, y flatulencia.

En esta combinación, sobre todo al principio del tratamiento es posible que aparezca fatiga, vértigo, cefalea ligera, sudor, trastornos del sueño y distimias depresivas. Estos fenómenos suelen ser leves y por regla general desaparecen entre una y dos semanas después de iniciar el tratamiento. En casos raros, pueden producirse trastornos gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal) y reacciones cutáneas (p. ej., rubefacción, prurito).

En ocasiones se observa una reducción intensa de la presión sanguínea, un pulso lento o un trastorno de la conducción AV. El tratamiento, a veces, puede dar lugar a hormigueo y sensación de frío en las extremidades y, raramente, a debilidad muscular, espasmos musculares y secreción lacrimal reducida (a tener en cuenta por los portadores de lentes). Es posible que se intensifiquen las molestias de pacientes con claudicación intermitente y con enfermedad de Raynaud al principio del tratamiento y también puede aumentar una insuficiencia cardíaca. En casos raros puede resultar aumentada la resistencia respiratoria (disnea en pacientes propensos a las reacciones broncoespásticas, p. ej., en casos de bronquitis asmatiforme). En pacientes de edad avanzada con diabetes es posible que empeore la tolerancia a la glucosa. Los signos de un nivel glucémico reducido (p. ej., aumento de la frecuencia cardíaca) pueden quedar encubiertos.

INTERACCIONES

Estudios en voluntarios sanos han puesto de manifiesto que la administración simultánea de esta combinación y digoxina no modifica las concentraciones séricas ni el aclaramiento renal de digoxina y que la administración simultánea de cimetidina no modifica la farmacocinética de amlodipina. Una dosis única de sildenafilo en pacientes con hipertensión esencial no modificó la farmacocinética de la combinación. Datos in vitro procedentes de estudios con plasma humano, indican que en el caso de la amlodipina se carece de efectos sobre la unión a las

proteínas de los fármacos estudiados (digoxina, fenoftalina, warfarina o indometacina). Los antagonistas del calcio pueden inhibir el metabolismo, dependiente del citocromo P-450, de la ciclosporina, de la teofilina y de la Ergotamina. Sin embargo, datos procedentes de estudios clínicos indican que no modifica los principales parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina. Dado que no existen estudios *in vitro* e *in vivo* sobre la posible interacción de la teofilina y la Ergotamina con **BISOCOR® PLUS D**, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos productos cuando se administre concomitantemente con alguno de ellos. La rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital (o primidona), fenoftalina pueden inducir el metabolismo de los antagonistas del calcio dependientes de la isoenzima CYP3A4, reduciendo su biodisponibilidad. Puede ser necesario aumentar las dosis en los pacientes tratados con estos fármacos. Se debe usar con precaución en pacientes tratados con fármacos que deprimen la función ventricular o retardan la conducción A-V como la adenosina, digoxina, algunos antagonistas del calcio (diltiazem y verapamilo) y antiarrítmicos (especialmente la amiodarona, la disopiramida, la flecainida, la propafenona y el sotalol) especialmente en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo. La administración concomitante con amiodarona ha demostrado en algún caso aumentar la bradicardia y provocar paro cardíaco. La amiodarona prolonga el período refractorio efectivo y disminuye el automatismo del nodo sinusal. La utilización de betabloqueantes con quinidina puede producir bradicardia, aumento de los intervalos QTc y PR e hipotensión ortostática. La cevimelina puede alterar la conducción cardíaca y/o la frecuencia cardíaca, siendo posibles interacciones si se utiliza conjuntamente con betabloqueantes. **BISOCOR® PLUS D** puede intensificar el efecto de otros medicamentos hipotensores administrados al mismo tiempo. En caso de medicación simultánea con reserpina, alfametildopa, clonidina y guanfacina es posible que se produzca una bradicardia marcada. Es prudente evitar la administración concomitante con la reserpina y otros alcaloides de la Rauwolfia serpentina que ocasionan una alta incidencia de hipotensión ortostática por depleción de catecolaminas, ya que los beta-bloqueantes interfieren la taquicardia refleja empeorando la ortotaxis. En caso de tratamiento simultáneo con clonidina, la administración de esta última no debe suspenderse hasta varios días después de retirado **BISOCOR® PLUS D**. En la administración simultánea con Nifedipina, puede aumentarse el efecto hipotensor. La administración simultánea de **BISOCOR® PLUS D** y Rifampicina puede reducir ligeramente su vida media. En general, no es necesario aumentar la dosis. La mefloquina utilizada concomitantemente con los beta-bloqueantes puede ocasionar anomalías del ECG o paro cardíaco. El empleo simultáneo de **BISOCOR® PLUS D** e insulina o antidiabéticos orales puede incrementar el efecto de estos últimos. Los síntomas hipoglucémicos (sobre todo la taquicardia) quedan enmascarados o mitigados. Son necesarios controles regulares de la glucemia. Dado que puede quedar afectado el rendimiento cardíaco bajo anestesia, antes de toda intervención quirúrgica debe informarse al anestesista sobre el tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) pueden reducir los efectos hipotensores de los antihipertensivos. Los pacientes tratados con betabloqueantes para reducir su hipertensión deberán ser monitorizados por si se produjera una pérdida de la eficacia antihipertensiva. **BISOCOR® PLUS D** puede ocasionar somnolencia, mareos y visión borrosa, síntomas que pueden ser intensificados por el alcohol. Los pacientes tratados con **BISOCOR® PLUS D** se deberán abstenerse de consumir bebidas alcohólicas.

Hidroclorotiazida: Administrada en forma concurrente, puede interactuar con: Alcohol, barbitúricos o narcóticos (pueden potenciar la hipotensión ortostática); con hipoglucemiantes orales e insulina (pueden requerir un ajuste de dosis del hipoglucemante); con drogas antihipertensivas (efectos aditivos o de potenciación); con colestiramina y resinas de colesterol (disminuyen la absorción de Hidroclorotiazida);

con corticosteroides o ACTH (intensificación de la depleción electrolítica, particularmente hipocalcemia); con aminas presoras, por ej. Norepinefrina (posible disminución de la respuesta a las aminas presoras); con relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes, por ej. Tubocurarina (posible aumento de la respuesta al miorelajante); con litio (disminuye la depuración del litio, incrementándose el alto riesgo de toxicidad del mismo); con antiinflamatorios no esteroides (AINES) (pueden disminuir los efecto diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio y del asa de Henle).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La abrupta discontinuación de cualquier fármaco beta-adrenérgico, incluyendo el bisoprolol puede ocasionar una isquemia del miocardio, infarto del miocardio, arritmias ventriculares o hipertensión severa, particularmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Se recomienda que la discontinuación del tratamiento se lleve a cabo en una semana. El bisoprolol deberá ser utilizado con precaución en pacientes con diabetes mellitus mal controlada, dado que pueden prolongar o exacerbar la hipoglucemia interfiriendo con la glucogenólisis. Debido al bloqueo de los receptores b-2 de las células pancreáticas, lo que inhibe la secreción de insulina. Por lo tanto, si un diabético es tratado con bisoprolol, deberá vigilar cuidadosamente sus niveles de glucemia. El bisoprolol deberá ser usado con precaución en pacientes con enfermedad de Raynaud o enfermedad vascular periférica ya que ocasiona una reducción en el gasto cardíaco y un aumento en la estimulación a, que puede exacerbar los síntomas.

El tratamiento con bisoprolol en monoterapia debe ser utilizado con precaución en pacientes con feocromocitoma o angina vasoespástica (angina de Prinzmetal): los betabloqueantes pueden aumentar el riesgo de hipertensión en estos pacientes como consecuencia de una estimulación sobre las a-receptor no contrarrestadas.

En general, los agentes betabloqueantes deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, pueden necesitar en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca compensada. No se debe interrumpir el tratamiento sin aprobación y control médico, debido a que se ha observado el agravamiento de la angina de pecho y, en algunos casos, del infarto de miocardio o de la arritmia ventricular luego de la interrupción brusca del tratamiento. En caso de que se produzcan síntomas de supresión, debe restablecerse la terapia con agentes betabloqueantes, al menos temporalmente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad bronco espasmódica. Debe usarse la menor dosis posible.

MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN

En caso de intoxicación acudir al centro médico más cercano. En humanos, la experiencia con sobredosis es limitada. El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de **BISOCOR® PLUS D**, requiere un soporte cardiovascular activo, incluyendo la frecuente vigilancia de la función cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulante y la diuresis. Los signos de intoxicación son debidos a una acción farmacodinámica excesiva. La bradicardia intensa puede contrarrestarse con atropina, 1-2 mg por vía endovenosa y, si es necesario con un beta-agonista, por ejemplo, isoprenalina a una dosis inicial de 25 mcg, u orciprenalina, 0,5 mg en inyección endovenosa lenta. Los fármacos beta-estimulantes deben administrarse a dosis suficientemente altas para controlar satisfactoriamente los síntomas. En pacientes que presenten crisis asmática puede administrarse aminofilina. En caso de insuficiencia cardíaca que no responda a la beta-estimulación o que la arritmia impida aumentar la dosis de orciprenalina, se puede administrar glucagón por vía endovenosa. Un vasoconstrictor podría ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre y cuando no haya contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso

podría ser de beneficio para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Como la amlodipina se une fuertemente a las proteínas, la diálisis no parecería ofrecer algún beneficio en particular.

Los síntomas de la sobredosis pueden incluir: inflamación (hinchazón) de las manos, los pies, los tobillos o las piernas, aumento de peso inusual, dificultad para respirar o tragar, mareo, desmayos, temblores, transpiración, confusión, visión borrosa, cefalea (dolor de cabeza), adormecimiento o cosquilleo de la boca, debilidad, cansancio extremo, hambre súbita y palidez.

PRESENTACIONES

BISOCOR® PLUS D 5/5/12.5: se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos.

BISOCOR® PLUS D 10/10/12.5: se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Protejase de la luz. Conservar a temperatura ambiente entre 15° C - 30 °C.

Protegido de la humedad.

LEYENDA DE PROTECCIÓN

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.
Venta bajo receta médica.