**NOVOBLOCK D**

**BISOPROLOL FUMARATO – HIDROCLOROTIAZIDA**

NOVOBLOCK D PLUS

Formula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol fumarato……......….... 5 mg

Hidroclorotiazida……….....… 12, 5 mg

Excipientes………………….…… c.s.p

NOVOBLOCK D FORTE

Formula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol fumarato…….......….. 10 mg

Hidroclorotiazida………….....… 25 mg

Excipientes………………………. c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes betabloqueantes, selectivos y tiazidas

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades Farmacodinámicas

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

Código ATC: C07B B07

Mecanismo de Acción

Bisoprolol

Según la bibliografía consultada, el 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 β1 debido a la actividad simpaticomimética intrínseca y sin ninguna actividad relevante estabilizante de la membrana. Por bloqueo de los receptores β cardíacos, bisoprolol disminuye las reacciones al efecto simpaticoadrenérgico. Esto conduce a una bajada de la frecuencia cardíaca y la contractilidad y por tanto la reducción en la demanda de oxigeno del miocardio.

Hidroclotiazida

Según la bibliografía consultada, la 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 159 micromol/l). Hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético en pacientes con diabetes insípida sensible a ADH y renal.

Propiedades farmacocinéticas

Bisoprolol

La biodisponibilidad de los comprimidos recubiertos con película de bisoprolol según la bibliografía consultada 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 α1-glucoproteinas. 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 ± 11 l (x ± SEM).

El 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 Cmax y el AUC de bisoprolol en el estado estacionario, la preparación combinada con hidroclorotiazida y la preparación en monoterapia son bioequivalentes.

Hidroclorotiazida

Según la bibliografía consultada, tras la administración oral, hidroclorotiazida se absorbe del tracto gastrointestinal en aproximadamente el 80%. Su disponibilidad sistémica es 71 ± 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 Cmax.

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

En la bibliografía consultada 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 t1/2 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

Según la bibliografía consultada, 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 t1/2. 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

En la bibliografía consultada, 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 según la bibliografía consultada.

Datos preclínicos sobre seguridad

Durante los test preclínicos estándar de toxicidad verificada en la bibliografía consultada (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 abortos tardíos, 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.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Hipertensión esencial.

La combinación de dosis fijas de Novoblock D Forte /Novoblock D Plus está indicada en pacientes cuya presión sanguínea no está suficientemente controlada con bisoprolol o con hidroclorotiazida solos.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Novoblock D Plus comprimidos recubiertos no deben dividirse en mitades iguales, aunque estén ranurados por una cara.

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.

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 de Novoblock D Plus o un comprimido de Novoblock D Forte).

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal, de leve a moderada, se reduce la eliminación del componente Hidroclorotiazida de Novoblock D Forte /Novoblock D Plus, por lo que es preferible la administración de una dosis menor (Novoblock D Plus).

Ancianos

Normalmente no se requiere un ajuste de dosis (ver Precauciones y Advertencias).

Población pediátrica

No hay datos disponibles.

No se ha establecido aun la seguridad y eficacia de Novoblock D Plus y Forte en niños de 0 a 18 años.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos 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 Novoblock D Plus o Novoblock D Forte 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 Precauciones y Advertencias).

CONTRAINDICACIONES:

Novoblock D Forte y Novoblock D Plus están contraindicados en:

• Hipersensibilidad a bisoprolol, hidroclorotiazida u otras tiazidas, sulfonamidas, o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

• 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 Precauciones y Advertencias).

• Acidosis metabólica.

• Insuficiencia renal grave con oliguria o anuria (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min y/o creatinina sérica mayor de 159 micromol/L).

• Glomerulonefritis aguda.

• Coma y precoma hepático.

• Hipopotasemia resistente a tratamiento.

• Hiponatremia grave.

• Hipercalcemia.

• Gota.

• Uso concomitante de floctafenina o sultoprida (ver Interacciones con Medicamentos y Alimentos).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

El tratamiento con bisoprolol no debe 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 Posología y Modo de Uso; Forma de administración).

Pueden darse los siguientes casos en los que particularmente 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 enmascararse.

- 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 la reacciones anafilácticas. Esto también aplica a la terapia de desensibilización. El tratamiento con epinefrina no siempre puede producir el efecto terapéutico deseado.

- Bloqueo AV de primer grado.

- Angina de Prinzmetal.

- Enfermedad vascular periférica (puede aparecer intensificación de las dolencias particularmente al inicio de la terapia).

- Hipovolemia.

- Disfunción hepática.

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 β2.

Debido al componente hidrocloβrotiazida, la administración continuada y a largo plazo de Novoblock D Forte y Novoblock D Plus 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 prolongue a torsades de pointes letales.

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

Puede derivarse el beneficio completo de las tiazidas sólo si la función renal es normal o casi normal (niveles de creatinina séricos más bajos de 220 μmol/L en adultos). Esta insuficiencia renal funcional transitoria no es relevante en pacientes con función renal normal pero puede empeorar una insuficiencia renal pre-existente.

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.

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.

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.

Pueden darse casos de colecistitis aguda en pacientes con colelitiasis.

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

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

Durante el tratamiento a largo plazo con Novoblock D Forte y Novoblock D Plus, deben monitorizarse regularmente los electrolitos séricos (en particular potasio, sodio y calcio), creatinina y urea, grasas en sangre (colesterol y triglicéridos), ácido úrico y azúcar en sangre.

Durante el tratamiento con Novoblock D Forte y Novoblock D Plus 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.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Pueden darse las siguientes reacciones adversas:

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

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

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 cardíaca

Muy raras: Dolor en el pecho

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de frío ó adormecimiento en las extremidades

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Raras: Rinitis alérgica.

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)

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: Impotencia

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 hepáticos (ASAT, ALAT)

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

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

El tratamiento debe interrumpirse en los casos siguientes:

- Trastornos electrolíticos resistentes a la terapia.

- Desregulación ortostática.

- Reacciones de hipersensibilidad

- Dolencia gastrointestinal pronunciada.

- Trastornos del SNC

- Pancreatitis.

- Cambios en la fórmula sanguínea (anemia, leucopenia, trombocitopenia).

- Colecistitis aguda

- Vasculitis

- Empeoramiento de miopía existente.

- Concentración de creatinina sérica por encima de 159 micromol/L o aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min.

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 de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Según la bibliografía consultada, se verifican las siguientes interacciones a tener en cuenta:

Combinaciones contraindicadas

Floctafenina: en caso de shock o hipotensión inducido por la floctafenina, los beta-bloqueantes reducen las reacciones de compensación cardiovascular (ver Contraindicaciones).

Sultoprida: aumento del riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes (ver Contraindicaciones)

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): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central pueden conducir a la reducción de la fecuencia cardíaca y el gasto cardiaco y en una vasodilatación. La retirada brusca puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote“.

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

Litio: Novoblock D Forte /Novoblock D Plus 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): incrementan el riesgo de hipotensión, particularmente al inicio del tratamiento. El tratamiento concomitante con betabloqueantes puede conducir a insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente.

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, 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): puede intensificarse el efecto en el tiempo de conducción atrioventricular y el efecto inotrópico negativo.

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

Ciertos agentes antiarritmicos pueden desencadenar torsades de pointes: sustancias de clase IA (quinidina, disopiramida), 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 pontes: 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.

Reserpina, α-metildopa o guanfacina pueden conducir a una caída excesiva de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca o a retraso en la conducción.

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. 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 Novoblock D Forte /Novoblock D Plus, el miocardio puede ser más sensible a glucósidos cardiacos y como resultado pueden intensificarse sus efectos y reacciones adversas.

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.

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.

Agentes simpaticomiméticos que activan tanto beta como alfa adrenérgicos: la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión arterial. 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.

Rifampicina: reducción leve de la vida media de bisoprolol debido posiblemente a la inducción de las enzimas metabolizantes en el hígado. Generalmente no se requiere un ajuste de dosis.

Puede reducirse el efecto de los agentes reductores del ácido úrico en la administración concomitante con Novoblock D Forte ó Novoblock D Plus.

Medicamentos ahorradores de potasio (tales como carbenoxolona, anfotericina B, furosemida, laxantes) pueden conducir a un incremento en la pérdida de potasio.

El efecto de los relajantes musculares curare puede intensificarse o prolongarse cuando se utilizan concomitantemente con Novoblock D Forte /Novoblock D Plus .

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 Novoblock D Forte y /Novoblock D Plus.

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.

Glucocorticoides y ACTH: reducen el efecto antihipertensivo.

Debido a la cimetidina puede aumentarse el efecto del bisoprolol/hidroclorotiazida.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas

Los signos de sobredosis más comunes esperados por sobredosis de un beta-bloqueante según la bibliografía consultada son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hay una amplia variación entre individuos en la sensibilidad a una sola dosis alta de bisoprolol y los pacientes con insuficiencia cardíaca 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 Novoblock D Plus o Novoblock D Forte 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.

En caso de bradicardia o excesiva bajada de la presión sanguínea, administrar lo siguiente por vía intravenosa:

- Atropina 1-2 mg en bolus,

- Glucagón 10 mg en bolus lento, seguido de perfusión a 1-10 mg/h si es necesario,

- A partir de entonces, si es necesario, isopreterenol (isoprenalina) 15-85 μg por inyección lenta, repetido según sea necesario sin exceder de una dosis total de 300 μg, o dobutamina 2,5-10μg/kg/min.

En caso de descompensación cardíaca en neonatos nacidos de madres tratadas con beta-bloqueantes:

- Glucagón 0,3 mg/kg,

- Ingreso en la UCI,

- Isoproterenol (isoprenalina) y dobutamina: la dosificación alta y el tratamiento prolongado que son típicamente necesarios requieren un estrecho control con un ajuste especializado.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011)

RESTRICCIONES DE USO

Embarazo

Bisoprolol

El 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 β-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 feto y en el neonato. Si el tratamiento con bloqueantes β-adrenérgicos es necesario, son preferibles los bloqueantes de los receptores selectivos beta 1.

Hidroclorotiazida

La 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 feto-placentaria 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 placental, 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.

Lactancia

No se recomienda el uso de Novoblock D Plus y Forte en mujeres lactantes. La Hidroclorotiazida puede inhibir la producción de leche.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

Novoblock D Forte y Novoblock D Plus no tienen o tienen un efecto insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C

PRESENTACIÓN

NOVOBLOCK D FORTE

- Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

- Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos

- Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

NOVOBLOCK D PLUS

- Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

- Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos

- Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

D.T.: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. N° 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS