



# CARDIPILEN® D 5/12,5



BISOPROLOL FUMARATO 5,000 mg  
HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

## FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Bisoprolol fumarato 5,000 mg, Hidroclorotiazida 12,500 mg, Excipientes: celulosa microcristalina 133,000 mg; almidón pregelatinizado 30,000 mg; hidroxipropilcelulosa 3,000 mg; dióxido de silicio coloidal 2,000 mg; crospovidona 12,000 mg; estearato magnesio 2,500 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,680 mg; polietilenglicol 6000 0,700 mg; dióxido de titanio 1,600 mg; talco 1,600 mg; óxido de hierro amarillo 0,120 mg; povidona K-30 0,300 mg.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.  
Código ATC: C07BB07.

## INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

CARDIPILEN D combina dos agentes con efecto antihipertensivo sinérgico y en una sola toma diaria. El Bisoprolol es un bloqueante potente y altamente selectivo de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca y la Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Como sucede con otros beta bloqueantes, el modo de acción en la hipertensión arterial no está completamente establecido, pero se sabe que reduce la frecuencia cardíaca, disminuye la actividad de la renina plasmática y disminuye la descarga simpática periférica por acción sobre los centros vasomotores cerebrales. En los pacientes con angina de pecho, el bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  produce una disminución de la demanda cardíaca de oxígeno como consecuencia de la disminución de la actividad cardíaca. La administración crónica de Hidroclorotiazida actúa a través de la disminución de la resistencia vascular periférica sin ocasionar modificaciones significativas del volumen plasmático.

## FARMACOCINÉTICA

El Bisoprolol se absorbe casi completamente en el tubo digestivo. Presenta un metabolismo hepático de primer paso muy leve, por lo cual su biodisponibilidad es casi del 90%. La unión a las proteínas plasmáticas es cercana al 30%. La vida media de eliminación plasmática (10 - 12 horas) provee efectos durante 24 horas con una sola toma diaria. Alrededor del 95% de la droga se elimina por vía renal, la mitad de ella como Bisoprolol sin modificación. No existen metabolitos activos en el ser humano.

La Hidroclorotiazida se absorbe bien por vía oral (65%-75%) alcanza la concentración plasmática máxima dentro de 1 - 5 horas de la administración por vía oral. La vida media de eliminación plasmática es variable entre 5,6 y 14,8 horas y presenta una unión a las proteínas plasmáticas de 40%-68%. La eliminación renal oscila entre 55%-75% y se realiza principalmente en forma inalterada por la orina (90%).

No se produjeron cambios en la biodisponibilidad de Bisoprolol o de Hidroclorotiazida cuando se administraron en forma conjunta en un solo comprimido.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Adultos:

#### Hipertensión arterial:

Tratamiento inicial: 1/2 comprimido de CARDIPILEN D (Bisoprolol fumarato 2,5 mg / Hidroclorotiazida 6,25 mg) una vez al día. Se sugiere considerar el incremento de la dosis según respuesta clínica a intervalos de 14 días hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de Bisoprolol, en asociación con Hidroclorotiazida, de 20 mg en una sola toma. Es decir, 4 comprimidos de Bisoprolol fumarato 5 mg / Hidroclorotiazida 12,5 mg.

Suspensión del tratamiento: deberá ser gradual, en un período aproximado de 2 semanas, y bajo estricto control médico.

#### Insuficiencia renal o hepática:

En los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < de 30 ml / min) se pueden desarrollar efectos

## Hidroclorotiazida:

Los siguientes efectos adversos se han descrito con dosis diarias de 25 mg o superiores: debilidad. Ictericia colestática intrahepática, pancreatitis, sialoadenitis, gastritis, dolor abdominal, anorexia. Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia. Púrpura, fotosensibilidad, urticaria, vasculitis, fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas. Espasmos musculares. Inquietud, parestesias, vértigo. Eritema polimorfo, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, alopecia. Insuficiencia o disfunción renal, nefritis intersticial. Visión borrosa transitoria. Hiperuricemia o incluso la precipitación de una crisis aguda de gota en pacientes predispuestos, hiperglucemia, hipermagnesuria e hipomagnesemia, hipocalciuria, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Con una frecuencia no conocida, se observó un riesgo incrementado de cáncer cutáneo no melanocítico.

## SOBREDOSIFICACIÓN

Los signos más comunes por sobredosis de betabloqueantes son: bradicardia, hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo e hipoglucemia. Los pocos casos de sobredosis (hasta 2.000 mg) informados con Bisoprolol se caracterizaron por bradicardia e hipotensión.

En caso de sobredosis se recomienda interrumpir la administración e iniciar tratamiento sintomático y de soporte. No existen antidotos específicos.

Luego de la cuidadosa evaluación clínica, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: evacuación gástrica (emesis o lavado gástrico), corrección de la deshidratación, del desequilibrio hidroelectrolítico y de la hipotensión.

Con base en la acción farmacológica esperada, las siguientes medidas deben ser consideradas frente a cada situación descrita. Bradicardia: administrar atropina por vía IV. Si la respuesta es inadecuada, administrar con precaución isoproterenol u otras drogas con acción cronotrópica positiva. Hipotensión arterial: administrar líquidos por vía IV o vasopresores. Puede ser útil el glucagón IV. Bloqueo AV (de 2° o 3° grado): monitoreo cardíaco y tratamiento con infusión IV de isoproterenol o marcapasos. Insuficiencia cardíaca congestiva: iniciar tratamiento convencional (digitálicos, diuréticos, agentes inotrópicos, vasodilatadores). Broncoespasmo: tratamiento broncodilatador (isoproterenol y/o aminofilina). Hipoglucemia: administrar glucosa por vía IV. Algunos datos limitados indican que el Bisoprolol no se elimina por diálisis.

Los signos y síntomas atribuibles a la Hidroclorotiazida son los causados por la depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si también se administró digital, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas. Interrumpir el tratamiento y controlar cuidadosamente al paciente. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

## PRESENTACIÓN

Envase con 30 comprimidos recubierto.

Fecha de última revisión: enero de 2023.

## FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar desde 15 °C hasta 25 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.



Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 59.818.

Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

E-5465-01 / D5800 Act.: 08/2023

CASASCO

4

1

acumulativos de las tiazidas predisponiendo a la uremia. La vida media plasmática de Bisoprolol puede aumentar hasta 3 veces cuando el clearance de creatinina se encuentra por debajo de 40 ml / min. Por lo tanto, en caso de comprobarse deterioro progresivo de la función renal se deberá suspender el tratamiento.

En caso de insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, las tiazidas pueden alterar el equilibrio hidroelectrolítico predisponiendo al coma hepático. En individuos con cirrosis, Bisoprolol presenta una eliminación retardada en comparación con sujetos normales.

### Ancianos:

Normalmente no se requiere ajuste de la dosis. Debido a que en algunos pacientes se puede observar una mayor sensibilidad a la acción de los betabloqueantes se recomienda utilizar dosis mínimas al inicio.

## CONTRAINDICACIONES

CARDIPILEN D está contraindicado en los individuos con antecedentes de hipersensibilidad al Bisoprolol o a bloqueantes de los receptores adrenérgicos  $\beta$  y a la Hidroclorotiazida o a los derivados sulfonamídicos. Como sucede con otros bloqueantes de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , CARDIPILEN D no debe emplearse en casos de insuficiencia cardíaca no tratada, shock cardiogénico, bloqueo sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, bradicardia severa (frecuencia cardíaca menor de 50 latidos/minuto), hipotensión severa o asma severo. Oligoanuria.

## ADVERTENCIAS

En general los betabloqueantes se deben evitar en caso de insuficiencia cardíaca congestiva manifiesta. Sin embargo, puede ser necesario utilizar CARDIPILEN D con precaución en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca compensada. En ciertos individuos predispuestos la utilización de betabloqueantes puede precipitar el inicio de una insuficiencia cardíaca, en este caso se deberá discontinuar el tratamiento.

No interrumpir el tratamiento abruptamente en los pacientes con cardiopatía isquémica e informar a los pacientes sobre el riesgo de suspensión brusca del tratamiento sin control médico. Se ha informado empeoramiento de la angina de pecho e incluso algunos casos de infarto agudo de miocardio o de arritmias ventriculares en estas circunstancias.

Usar con precaución en pacientes con intervalo PR prolongado o enfermedad vascular periférica. Aunque el Bisoprolol es un bloqueante altamente selectivo de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , debe emplearse con precaución en los pacientes con enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias o antecedentes familiares de asma bronquial. En algunos pacientes asmáticos puede producirse un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, signo que indicará la necesidad de interrumpir el tratamiento. Normalmente, este broncoespasmo responde a los broncodilatadores comunes como el salbutamol.

Los betabloqueantes deben emplearse con precaución en pacientes diabéticos porque los síntomas de hipoglucemia (especialmente la taquicardia) pueden estar enmascarados. Los beta bloqueantes no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y retrasar la recuperación de la euglucemia. Debido a la alta afinidad por los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  esta situación es menos probable con Bisoprolol. Sin embargo, tanto los individuos con tendencia a la hipoglucemia como los pacientes diabéticos en tratamiento farmacológico deben ser advertidos de esta posibilidad. La Hidroclorotiazida puede favorecer la expresión clínica de una diabetes latente o modificar el grado de control metabólico, no obstante, es poco probable que suceda en relación con la dosis habitualmente utilizada de CARDIPILEN D. En pacientes con tirotoxicosis puede amortiguarse la magnitud de los síntomas del hipertiroidismo, en particular taquicardia. La suspensión brusca puede exacerbar el hipertiroidismo o desencadenar una tormenta tiroidea.

## PRECAUCIONES

A pesar de que la probabilidad de desarrollar hipopotasemia con CARDIPILEN D es reducida, debido a la dosis mínima de Hidroclorotiazida utilizada, se debe efectuar monitoreo periódico de electrolitos y controlar la eventual aparición de signos clínicos de alteraciones hidroelectrolíticas. Estos signos incluyen: sequedad de la boca, sed, debilidad, apatía, somnolencia, inquietud, algias o calambres y fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas y vómitos.

En pacientes edematosos se puede presentar hiponatremia dilucional.

La excreción de calcio disminuye con el uso de tiazidas, pero la aparición de hipercalcemia e hipofosfatemia con cambios patológicos en las paratiroides sólo han sido descritos en unos pocos casos de tratamiento prolongado con tiazidas. Debe interrumpirse el tratamiento con CARDIPILEN D antes de realizar estudios de la función paratiroidea.

En ciertos pacientes el uso de diuréticos puede producir hiperuricemia o el inicio de una crisis de gota aguda. Pese a que tanto el Bisoprolol como la Hidroclorotiazida pueden elevar los valores de ácido úrico, debido a la dosis habitualmente utilizada, es poco probable el desarrollo de hiperuricemia con la prescripción de CARDIPILEN D.

El uso continuo y prolongado en el tiempo con diuréticos tiazídicos, podría incrementar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con CARDIPILEN D del riesgo de cáncer de piel no melanocítico, y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas, y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de

piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de CARDIPILEN D en pacientes que hayan experimentado previamente un carcinoma de piel no melanocítico.

### Interacciones medicamentosas

El Bisoprolol puede potenciar los efectos de otros antihipertensivos administrados concomitantemente. El tratamiento simultáneo con reserpina, guanetidina, alfa-metil dopa y clonidina puede causar una disminución exagerada de la actividad simpática y de la frecuencia cardíaca. En los tratamientos coincidentes con clonidina, si fuera necesario interrumpir la clonidina se recomienda discontinuar previamente CARDIPILEN D, con varios días de anticipación.

El Bisoprolol debe ser administrado con precaución a pacientes en tratamiento con drogas con acción depresora sobre el miocardio o inhibidores de la conducción AV, como los antagonistas del calcio del tipo del verapamilo y el diltiazem, o antiarrítmicos de la clase I como la disipiramida.

Se recomienda no administrar antagonistas del calcio o antiarrítmicos por vía intravenosa durante el tratamiento con Bisoprolol.

El uso concomitante de rifampicina puede reducir la vida media de eliminación del Bisoprolol, aunque normalmente no se requiere un aumento de la dosis.

Los estudios farmacocinéticos no han demostrado interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos, incluyendo los diuréticos tiazídicos, la digoxina y la cimetidina. El Bisoprolol no modificó el tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con warfarina.

En caso de requerirse anestesia, debe informarse al anestesista que el paciente se encuentra en tratamiento con Bisoprolol. En caso de cardiopatía isquémica severa debe evaluarse la conveniencia de continuar el tratamiento. Se debe tener especial precaución con el uso de agentes depresores de la función ventricular como el ciclopropano y tricloroetileno.

El Bisoprolol puede potenciar el riesgo de reacción anafiláctica a diversos alérgenos en individuos predispuestos.

La Hidroclorotiazida puede interactuar con drogas antihipertensivas (agentes orales e insulina) pudiendo requerir reajuste de dosis. La administración concomitante de resinas de intercambio aniónico (colestiramina y colestipol) reduce la absorción de la Hidroclorotiazida.

Los corticoides y la ACTH pueden potenciar su efecto kalurético. La administración de antiinflamatorios no esteroideos puede disminuir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. El litio, debido a la disminución del clearance renal, puede incrementar el riesgo de toxicidad. El uso de alcohol, barbituratos o narcóticos pueden potenciar la hipotensión ortostática.

### Embarazo

No se ha establecido su seguridad en el embarazo. El uso de betabloqueantes en la última fase del embarazo puede ocasionar bradicardia o hipotensión en el feto y en el recién nacido. Como sucede con otros betabloqueantes, CARDIPILEN D sólo debería emplearse durante el embarazo si los beneficios para la madre superan a los riesgos posibles para la madre y el producto de la concepción. La Hidroclorotiazida demostró en estudios en animales carecer de efecto teratogénico sin que por ello se pueda predecir la respuesta en humanos. Los riesgos para el feto incluyen: ictericia fetal o neonatal, pancreatitis, trombocitopenia y, posiblemente, otros efectos adversos conocidos en adultos.

### Lactancia

No ha sido estudiado CARDIPILEN D durante la lactancia. Las tiazidas se excretan en la leche. Debido al riesgo de reacciones adversas serias en lactantes, se recomienda no administrar CARDIPILEN D a mujeres que se encuentren amamantando. Si el médico considerara que el uso de CARDIPILEN D es esencial, deberá considerar la interrupción de la lactancia.

### Uso en Pediatría

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de CARDIPILEN D en niños, por lo tanto, su uso no está recomendado.

## REACCIONES ADVERSAS

CARDIPILEN D es usualmente bien tolerado en la mayoría de los pacientes y los efectos adversos descritos han sido en su mayoría leves y transitorios. Se informaron casos esporádicos de broncoespasmo. A continuación, se presentan los efectos adversos descritos para cada fármaco por separado.

### Bisoprolol:

Las reacciones adversas informadas son generalmente atribuibles a su acción farmacológica e incluyen: lasitud, fatiga, mareos, cefalea leve, mialgias o artralgias, sudoración, empeoramiento de la claudicación intermitente o de la enfermedad de Raynaud, parestesia y frío en las extremidades, broncoespasmo, tos y edema. Ocasionalmente pueden observarse, reacciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos o diarrea. Se describió disminución marcada de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, trastornos de la conducción AV, rash cutáneo o sequedad bucal u ocular, disminución de la libido / impotencia y trastornos del sueño.

Ocasionalmente se han observado aumentos de la TGO y la TGP, estos aumentos la mayoría de las veces fueron atribuidos a trastornos subyacentes o se resolvieron durante la continuación del tratamiento. Otros cambios de laboratorio incluyeron: pequeños aumentos de la uricemia, la creatinemia, la uremia, la kalemia, la glucemia y la fosfatemia y disminución de los leucocitos y las plaquetas. Estos cambios en general carecieron de importancia clínica y no motivaron la interrupción del tratamiento.

2

3

