



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4702

BUENOS AIRES, 14 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007381-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones APOTEX S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de CANADA, país que integra el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



DISPOSICIÓN N° 4702

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

SM



DISPOSICIÓN N° 4702

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial APO-BISOPROLOL y nombre/s genérico/s BISOPROLOL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por APOTEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



DISPOSICIÓN N° **4702**

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

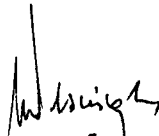
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-007381-12-7

DISPOSICIÓN N°: **4702**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4702**

Nombre comercial: APO-BISOPROLOL

Nombre/s genérico/s: BISOPROLOL

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

País que integra el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto) donde se acredita el consumo público del producto: CANADA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: APO-BISOPROLOL.

Clasificación ATC: C07AB07.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSIÓN. ANGINA PECTORIS. TRATAMIENTO

S,



4702

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE.

Concentración/es: 5 mg DE BISOPROLOL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BISOPROLOL FUMARATO 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.57 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 50 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.03 mg,
POLIETILENGLICOL 8000 0.3 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 0.3 mg,
CROSPVIDONA 1.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 8 mg,
HIDROXIPROPILCELULOSA 400 CPS 0.3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) CON
CERRADURA RESISTENTE P/ NINOS.

Presentación: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL
ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO,

Handwritten signature



4702

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: APO-BISOPROLOL.

Clasificación ATC: C07AB07.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ANGINA PECTORIS TRATAMIENTO
DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE.

Concentración/es: 10 mg DE BISOPROLOL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BISOPROLOL FUMARATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.2 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg, POLIETILENGLICOL 8000 0.6 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 0.6 mg, CROSPVIDONA 3.0 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 16 mg

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) CON
CERRADURA RESISTENTE P/ NINOS.

Presentación: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL
ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

5,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **4702**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4702

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



4702

**PROYECTO DE ROTULO
APO-BISOPROLOL
BISOPROLOL 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Canadiense

Contenido: 30 Comprimidos

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol fumarato5,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato 50,0 mg; Celulosa Microcristalina PH 102 8,0 mg;
Estearato de Magnesio 0,5 mg; Crospovidona 1,5 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910
0,3 mg; Hidroxipropil celulosa 400 CPS 0,3 mg; Polietilenglicol 8000 0,3 mg; Dióxido de
titanio 0,57 mg; Óxido de hierro rojo 0,03 mg.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.

4702



**PROYECTO DE ROTULO
APO-BISOPROLOL
BISOPROLOL 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Canadiense

Contenido: 100 Comprimidos.
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol fumarato5,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato 50,0 mg; Celulosa Microcristalina PH 102 8,0 mg;
Estearato de Magnesio 0,5 mg; Crospovidona 1,5 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910
0,3 mg; Hidroxipropil celulosa 400 CPS 0,3 mg; Polietilenglicol 8000 0,3 mg; Dióxido de
titanio 0,57 mg; Oxido de hierro rojo 0,03 mg.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Aprobado
APOTEX S.A.

4702



**PROYECTO DE ROTULO
APO-BISOPROLOL
BISOPROLOL 10 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Canadiense

Contenido: 30 Comprimidos

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol fumarato 10,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato 100,0 mg; Celulosa Microcristalina PH 102 16,0 mg;
Estearato de Magnesio 1,0 mg; Crospovidona 3,0 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910
0,6 mg; Hidroxipropil celulosa 400 CPS 0,6 mg; Polietilenglicol 8000 0,6 mg; Dióxido de
titanio 1,2 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.

4702



**PROYECTO DE ROTULO
APO-BISOPROLOL
BISOPROLOL 10 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Canadiense

Contenido: 100 Comprimidos.
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bisoprolol fumarato10,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato 100,0 mg; Celulosa Microcristalina PH 102 16,0 mg;
Estearato de Magnesio 1,0 mg; Crospovidona 3,0 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910
0,6 mg; Hidroxipropil celulosa 400 CPS 0,6 mg; Polietilenglicol 8000 0,6 mg; Dióxido de
titania 1,2 mg

Posología:
Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:
Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Aprobado
APOTEX S.A.



4702

APO-BISOPROLOL
BISOPROLOL 5 mg y 10mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta
Industria Canadiense

FORMULA

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Bisoprolol fumarato5,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato 50,0 mg; Celulosa Microcristalina PH 102 8,0 mg; Estearato de Magnesio 0,5 mg; Crospovidona 1,5 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910 0,3 mg; Hidroxipropil celulosa 400 CPS 0,3 mg; Polietilenglicol 8000 0,3 mg; Dióxido de titanio 0,57 mg; Oxido de hierro rojo 0,03 mg.

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Bisoprolol fumarato10,0 mg.
Excipientes: Lactosa Monohidrato 100,0 mg; Celulosa Microcristalina PH 102 16,0 mg; Estearato de Magnesio 1,0 mg; Crospovidona 3,0 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910 0,6 mg; Hidroxipropil celulosa 400 CPS 0,6 mg; Polietilenglicol 8000 0,6 mg; Dióxido de titanio 1,2 mg

Acción terapéutica

Bloqueante β_1 selectivo.

Indicaciones

- Hipertensión.
- Angina pectoris.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable.

Características farmacológicas / Propiedades

Acción farmacológica/Farmacodinámica

Bisoprolol es un bloqueante selectivo de los receptores β_1 adrenérgicos sin actividad estimuladora intrínseca y sin un efecto relevante de estabilización de membranas. Presenta únicamente muy baja afinidad por los receptores β_2 de la musculatura lisa bronquial y vascular así como por los receptores β_2 relacionados con la regulación metabólica. Por lo tanto, generalmente no es esperable que Bisoprolol afecte la resistencia aérea y los efectos metabólicos mediados por receptores β_2 . La selectividad por los receptores β_1 se mantiene a dosis superiores a las terapéuticamente recomendadas.

Farmacocinética

Absorción. Bisoprolol se absorbe casi por completo (>90%) en el tracto gastrointestinal y, debido a su bajo metabolismo de primer paso (alrededor de 10%), posee una biodisponibilidad de alrededor de 90% después de la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta de alimentos. Bisoprolol presenta una cinética lineal y las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada dentro del rango de dosis de 5 a 20 mg. Las concentraciones plasmáticas pico se producen en el lapso de 2 a 3 horas.

Distribución. Bisoprolol se distribuye extensamente. El volumen de distribución es 3.5 l/kg.

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente 30%.

Metabolismo. Bisoprolol se metaboliza por vías oxidativas sin conjugación posterior. Todos los metabolitos son muy polares y se eliminan por vía renal. Se observó que los metabolitos principales en plasma y orina humanos no poseen actividad farmacológica.

Los datos provenientes de estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano indican que Bisoprolol es principalmente metabolizado vía CYP3A4 (~95%) mientras que CYP2D6 posee sólo un rol secundario.

Eliminación. El clearance de Bisoprolol consiste en un "balance" entre la eliminación renal de la molécula sin modificar (~50%) y el metabolismo hepático (~50%) a metabolitos que son también excretados por vía renal. El clearance total de Bisoprolol es aproximadamente 15 l/h. Bisoprolol tiene una vida media de eliminación de 10-12 horas.

Posología / Modo de Administración

Los comprimidos de APO-BISOPROLOL se deben tomar por la mañana con o sin alimentos. Ingerir los comprimidos con un poco de líquido y no masticarlos.

Para todas las indicaciones, la posología debe ser ajustada por el médico en forma individual, particularmente según la frecuencia del pulso y los resultados terapéuticos.


Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.


Leonardo Fullone
Aprobado
APOTEX S.A.



4702

La dosis inicial habitual es 5 mg de Bisoprolol fumarato una vez por día. De ser necesario, la dosis se puede aumentar a 10 mg de Bisoprolol fumarato una vez por día.
La dosis máxima recomendada es 20 mg de Bisoprolol fumarato una vez por día.

Modificación del tratamiento

Si durante el tratamiento se produce un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca, retención de fluidos, hipotensión o bradicardia, se recomienda reconsiderar la dosificación de medicación concomitante. También puede ser necesario disminuir temporalmente la dosis de Bisoprolol o considerar la interrupción de la administración. Cuando el paciente vuelve a estar estable, siempre se debe considerar el reinicio y/o el aumento de dosis escalonado y gradual de Bisoprolol.

Duración del tratamiento para todas las indicaciones

El tratamiento con APO-BISOPROLOL es, por lo general, un tratamiento a largo plazo.

El tratamiento puede interrumpirse de ser necesario y reiniciarse de manera apropiada.

En especial en pacientes con cardiopatía isquémica, no se debe interrumpir el tratamiento abruptamente. Si es necesaria la interrupción, la dosis diaria debe disminuirse gradualmente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática:

• **Tratamiento de Hipertensión o Angina pectoris:** En pacientes con trastornos leves a moderados de la función hepática o renal, normalmente no se requiere un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 20 ml/min) y en pacientes con insuficiencia hepática severa, no se debe superar una dosis diaria de 10 mg de Bisoprolol.

• **Tratamiento de Insuficiencia cardíaca crónica estable:** No se dispone de información sobre la farmacocinética de Bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica e insuficiencia hepática o renal concomitante. Por lo tanto, el aumento escalonado y gradual de la dosis en estas poblaciones se debe realizar con particular precaución.

Ancianos:

No se requiere ajuste de dosis.

Contraindicaciones

No se debe utilizar APO-BISOPROLOL en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso,
- Shock inducido por trastornos de la función cardíaca (shock cardiogénico),
- Alteraciones severas de la conducción auriculoventricular (bloqueo AV de segundo o tercer grado) sin marcapasos,
- Síndrome del nodo sinusal,
- Bloqueo senoauricular,
- Bradicardia sintomática,
- Hipotensión sintomática,
- Asma bronquial severo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa,
- Formas severas de enfermedad oclusiva arterial periférica o Síndrome de Raynaud,
- Tumores no tratados de la glándula adrenal (feocromocitoma),
- Acidosis metabólica,
- Hipersensibilidad a Bisoprolol o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias

APO-BISOPROLOL debe utilizarse con especial atención en las siguientes situaciones:

Sistema respiratorio: En pacientes con asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas sintomáticas, se indica tratamiento broncodilatador concomitante. Ocasionalmente se puede producir un aumento de la resistencia de las vías aéreas en pacientes con asma, requiriendo una dosis mayor de beta 2-simpatomiméticos.

Reacciones alérgicas: Los beta bloqueantes, incluyendo APO-BISOPROLOL, pueden aumentar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas, ya que la contrarregulación adrenérgica bajo bloqueo beta puede estar disminuida. El tratamiento con adrenalina puede no siempre producir el efecto terapéutico esperado.

Feocromocitoma: En pacientes con tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma) puede administrarse APO-BISOPROLOL únicamente después de un bloqueo previo de alfa-receptores.

Tirotoxicosis: Durante el tratamiento con APO-BISOPROLOL se pueden enmascarar los síntomas de hiperfunción tiroidea (tirotoxicosis).

Poblaciones especiales:

En la actualidad no se dispone de suficiente experiencia terapéutica con APO-BISOPROLOL en pacientes con insuficiencia cardíaca y, de modo concomitante, diabetes mellitus insulino dependiente tipo I, función renal gravemente deteriorada, función hepática gravemente deteriorada, cardiomiopatía restrictiva, cardiopatías congénitas o cardiopatía valvular orgánica hemodinámicamente relevante. Tampoco se dispone de suficiente experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio dentro de los últimos 3 meses.


Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.


Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



4702

No se dispone de suficiente experiencia con Bisoprolol en niños, por lo tanto no se recomienda el uso de APO-BISOPROLOL en esta población.

Precauciones

- Anestesia general: En pacientes que reciben anestesia general, el anestesista debe estar al tanto del bloqueo beta. Si se considera necesario interrumpir la administración de APO-BISOPROLOL antes de la cirugía, se debe realizar gradualmente y debe completarse alrededor de 48 horas antes de la anestesia.
- Diabetes mellitus con niveles extremadamente fluctuantes de glucosa en sangre: se pueden enmascarar síntomas de hipoglucemia tales como taquicardia, palpitaciones o sudoración,
- Ayuno estricto,
- Tratamiento de desensibilización en curso,
- Alteraciones leves de la conducción aurículoventricular (bloqueo AV de primer grado),
- Flujo sanguíneo alterado en los vasos coronarios debido a vasoespasmos (angina de Prinzmetal),
- Enfermedad oclusiva arterial periférica (puede producirse un agravamiento de los síntomas especialmente al iniciar el tratamiento),
- Pacientes con psoriasis o con antecedentes personales de psoriasis.

Interacciones

Asociaciones no recomendadas

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable

Los antiarrítmicos de clase I (por ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoina; flecainida, propafenona) pueden aumentar el efecto depresor de APO-BISOPROLOL sobre la conducción del impulso aurículoventricular y la contractilidad del corazón.

Todas las indicaciones

Los antagonistas del calcio de tipo verapamilo y, en menor medida de tipo diltiazem, pueden conducir a una menor contractilidad del músculo cardíaco y a una conducción atrasada del impulso aurículoventricular cuando se usan concomitantemente con APO-BISOPROLOL. En especial, la administración intravenosa de verapamilo a pacientes en tratamiento con β -bloqueantes puede llevar a una hipotensión profunda y bloqueo aurículoventricular.

Los medicamentos hipotensores de acción central (como clonidina, metildopa, moxonodina, rilmenidina) pueden conducir a una disminución del ritmo y rendimiento cardíacos, así como vasodilatación debida a una disminución en el tono simpático central. La interrupción abrupta de estos medicamentos, en particular si es previa a la suspensión del beta-bloqueante, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Asociaciones que deben usarse con precaución

Tratamiento de la hipertensión o de la cardiopatía coronaria (angina pectoris)

Los antiarrítmicos de clase I (por ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoina; flecainida, propafenona) pueden aumentar el efecto depresor de APO-BISOPROLOL sobre la conducción del impulso aurículoventricular y la contractilidad del corazón.

Todas las indicaciones

Los antagonistas del calcio de tipo dihidropiridina (por ej. nifedipina, felodipina, amlodipina) pueden aumentar el riesgo de hipotensión cuando se usan concomitantemente con APO-BISOPROLOL. No se puede excluir un aumento del riesgo de mayor deterioro de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los antiarrítmicos de clase III (por ej. amiodarona) pueden aumentar el efecto inhibitorio de APO-BISOPROLOL sobre la conducción del impulso aurículoventricular.

Los β -bloqueantes tópicos (por ej. colirios para el tratamiento de glaucoma) pueden contribuir con los efectos sistémicos de APO-BISOPROLOL.

Los medicamentos parasimpatomiméticos pueden aumentar el efecto inhibitorio sobre la conducción del impulso aurículoventricular y el riesgo de bradicardia cuando se usan concomitantemente con APO-BISOPROLOL.

Puede verse aumentado el efecto hipoglucemiante de la insulina o de los antidiabéticos orales. Los signos de advertencia de hipoglucemia – en especial, la aparición de taquicardia – pueden verse enmascarados o suprimidos. Se cree que dichas interacciones son más probables con β -bloqueantes no selectivos.

Los anestésicos pueden aumentar el riesgo de efectos cardiodepresores de APO-BISOPROLOL, conduciendo a la aparición de hipotensión (para mayor información sobre anestesia general ver Precauciones y Advertencias)

Los glucósidos cardiotónicos (digitálicos) pueden provocar el aumento del tiempo de conducción del impulso y, por lo tanto, la reducción del ritmo cardíaco cuando se usan concomitantemente con APO-BISOPROLOL.

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden disminuir el efecto hipotensor de APO-BISOPROLOL.

Los β -simpatomiméticos (por ej. isoprenalina, dobutamina) usados junto con APO-BISOPROLOL pueden llevar a la disminución del efecto de ambos agentes.

La combinación de APO-BISOPROLOL con simpatomiméticos que activan β - y α -adrenorreceptores (por ej. noradrenalina, adrenalina) puede intensificar los efectos vasoconstrictores mediados por α -adrenorreceptores de estos agentes produciendo un aumento de

Farm. Annarita Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



4702

la presión sanguínea. Se cree que dichas interacciones son más probables con β -bloqueantes no selectivos.

Los antihipertensivos así como otros medicamentos con potencial hipotensor (por ej. antidepresivos tricíclicos, barbituratos, fenotiazinas) pueden aumentar el efecto hipotensor de APO-BISOPROLOL.

Asociaciones a ser consideradas

Si se usa en combinación con APO-BISOPROLOL, la mefloquina puede aumentar el riesgo de bradicardia.

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (excepto los inhibidores de MAO-B) pueden aumentar el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes. El uso concomitante también puede ser un riesgo para las crisis hipertensivas.

Embarazo y Lactancia

El uso de APO-BISOPROLOL durante el embarazo se recomienda únicamente después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio por parte del médico. En general, los beta-bloqueantes reducen la perfusión placentaria y pueden afectar el desarrollo del feto. Se debe controlar la perfusión placentaria y uterina, así como el crecimiento del feto y, en caso de efectos perjudiciales sobre el embarazo o el feto, se deben considerar medidas terapéuticas alternativas. El neonato debe ser cuidadosamente controlado después del parto. Los síntomas de disminución de glucosa en la sangre y disminución del pulso generalmente se pueden producir dentro de los 3 primeros días de vida.

No se dispone de información sobre la excreción de Bisoprolol a través de la leche humana ni de datos de seguridad sobre la exposición de niños a Bisoprolol. Por lo tanto, no se recomienda la administración de APO-BISOPROLOL durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

En un estudio con pacientes con cardiopatía coronaria, Bisoprolol no afectó su capacidad de conducir. No obstante, dependiendo de cada paciente en particular y su respuesta al tratamiento, la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas puede verse afectada. Esto debe tenerse en cuenta especialmente al inicio del tratamiento, tras un cambio de medicación o en la asociación con alcohol.

Efectos adversos

Las frecuencias mencionadas a continuación se clasifican del siguiente modo:

Muy comunes (afectan a más de 1 persona cada 10)

Comunes (afectan a menos de 1 persona cada 10)

Poco comunes (afectan a menos de 1 persona cada 100)

Raros (afectan a menos de 1 persona cada 1000)

Muy raros (afectan a menos de 1 persona cada 10000)

• Valores de laboratorio

Raros: aumento de triglicéridos, aumento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)

• Trastornos cardíacos

Muy comunes: bradicardia (en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica)

Comunes: empeoramiento de insuficiencia cardíaca preexistente (en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica)

Poco comunes: alteraciones de la conducción AV; bradicardia (en pacientes con hipertensión o angina pectoris); empeoramiento de insuficiencia cardíaca preexistente (en pacientes con hipertensión o angina pectoris)

• Alteraciones del sistema nervioso

Comunes: mareos*, cefalea*

• Trastornos oculares

Raros: disminución de la producción de lágrimas (a considerar si el paciente usa lentes de contacto)

Muy raros: conjuntivitis

• Trastornos del oído y del laberinto

Raros: trastornos de la audición

• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco comunes: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías aéreas

Raros: rinitis alérgica

• Trastornos gastrointestinales

Comunes: dolencias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, constipación

• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: reacciones de hipersensibilidad como picazón, ruboración, sarpullido

Muy raros: alopecia. Los beta-bloqueantes pueden provocar psoriasis o empeorarla, o bien inducir sarpullidos de tipo psoriasis.

• Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo

Poco comunes: debilidad muscular, calambres musculares

• Trastornos vasculares

Comunes: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades, hipotensión, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca

• Trastornos generales

Fam. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



4702

Comunes: astenia (en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica), fatiga*
Poco comunes: astenia (en pacientes con hipertensión o angina pectoris)
• *Trastornos hepatobiliares*

Raros: hepatitis

• *Trastornos del aparato reproductor y mamas*

Raros: trastornos de la potencia

• *Trastornos psiquiátricos*

Poco comunes: depresión, trastornos del sueño

Raros: pesadillas, alucinaciones

Aplica únicamente a pacientes con hipertensión o angina pectoris:

*Estos síntomas ocurren especialmente al inicio del tratamiento. Por lo general son leves y usualmente desaparecen en el lapso de 1-2 semanas.

Sobredosis

Los signos más frecuentes de sobredosis con APO-BISOPROLOL incluyen bradicardia, marcada caída de la presión sanguínea, insuficiencia cardíaca aguda, hipoglucemia y broncoespasmo.

Se debe indicar a los pacientes que contacten de inmediato al médico en caso de sospechar una sobredosis con APO-BISOPROLOL.

En general, si se produce una sobredosis, se suspende el tratamiento con Bisoprolol y se proporciona tratamiento de apoyo y sintomático. Se dispone de escasa información que sugiere que Bisoprolol es poco dializable.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los

Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Modo de Conservación:

Conservar entre 15°C y 30°C.

Presentación:

APO-BISOPROLOL 5 mg: Envases conteniendo 30 y 100 comprimidos recubiertos. Este último para Uso Hospitalario Exclusivamente

APO-BISOPROLOL 10 mg: Envases conteniendo 30 y 100 comprimidos recubiertos. Este último para Uso Hospitalario Exclusivamente

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Ontario - Canadá

Venta bajo receta

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de la revisión:

Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007381-12-7

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4702, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por APOTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: APO-BISOPROLOL

Nombre/s genérico/s: BISOPROLOL

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

País que integra el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto) donde se acredita el consumo público del producto: CANADA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

5,
7



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: APO-BISOPROLOL.

Clasificación ATC: CO7AB07.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSIÓN. ANGINA PECTORIS. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE.

Concentración/es: 5 mg DE BISOPROLOL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BISOPROLOL FUMARATO 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.57 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 50 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.03 mg, POLIETILENGLICOL 8000 0.3 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 0.3 mg, CROSPVIDONA 1.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 8 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 400 CPS 0.3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) CON CERRADURA RESISTENTE P/ NINOS.

Presentación: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO,
ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: APO-BISOPROLOL.

Clasificación ATC: C07AB07.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ANGINA PECTORIS TRATAMIENTO DE
LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE.

Concentración/es: 10 mg DE BISOPROLOL FUMARATO.

5, Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BISOPROLOL FUMARATO 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.2 mg,
LACTOSA MONOHIDRATO 100 mg, POLIETILENGLICOL 8000 0.6 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 0.6 mg, CROSPVIDONA 3.0 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 16 mg

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.
7



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) CON CERRADURA RESISTENTE P/ NIÑOS.

Presentación: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 150 SIGNET DRIVE, TORONTO, ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a APOTEX S.A. el Certificado N° 56819, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 14 AGO 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4702**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

M