



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-83542779-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-83542779-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VANNIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada BISOPROLOL D VANNIER / BISOPROLOL FUMARATO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, BISOPROLOL FUMARATO 2,5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg; BISOPROLOL FUMARATO 5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg; BISOPROLOL FUMARATO 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg; aprobado por Certificado N°54.003.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO VANNIER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BISOPROLOL D VANNIER / BISOPROLOL FUMARATO - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, BISOPROLOL FUMARATO 2,5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg; BISOPROLOL FUMARATO 5 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg; BISOPROLOL FUMARATO 10 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 6,25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-07806838-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.003, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-83542779-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.02.22 17:29:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.22 17:29:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO:

BISOPROLOL D VANNIER
BISOPROLOL HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido de 2,5/6,25 mg contiene:


Bisoprolol Fumarato	2,50 mg
Hidroclorotiazida	6,25 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	150,00 mg
Almidón de maíz	39,00 mg
Povidona K-30	14,00 mg
Dióxido de silicio	2,00 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg

Cada comprimido de 5/6,25 mg contiene:

Bisoprolol Fumarato	5,00 mg
Hidroclorotiazida	6,25 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	300,00 mg
Almidón de maíz	78,00 mg
Povidona K-30	28,00 mg
Dióxido de silicio	4,00 mg
Estearato de Magnesio	4,00 mg

Cada comprimido de 10/6,25 mg contiene:

Bisoprolol Fumarato	10,00 mg
Hidroclorotiazida	6,25 mg
Lactosa monohidrato c.s.p	600,00 mg
Almidón de maíz	156,00 mg
Povidona K-30	56,00 mg
Dióxido de silicio	8,00 mg
Estearato de Magnesio	8,00 mg


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


Fam. MARÍA FLORENCIA PÉREZ
Dirección General
Matrícula Nacional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

Acción Terapéutica: Antihipertensivo.

Indicaciones: BISOPROLOL D VANNIER esta indicado en el tratamiento de la hipertensión.

Acción Farmacológica:

BISOPROLOL D VANNIER es la combinación de 2 agentes antihipertensivos en 1 dosis diaria: un beta-bloqueador sintético cardioselectivo β_1 (bisoprolol fumarato) y un diurético benzotiazídico (hidroclorotiazida). El bisoprolol fumarato y la hidroclorotiazida se han usado en forma individual y combinados para el tratamiento de la hipertensión. Los efectos antihipertensivos de estos agentes son aditivos; la hidroclorotiazida administrada en dosis de 6.25 mg aumenta significativamente el efecto antihipertensivo del bisoprolol fumarato. La incidencia de la hipopotasemia con la combinación del bisoprolol fumarato y 6.25 mg de hidroclorotiazida es significativamente menor que con la habitual administración de 25 mg de hidroclorotiazida como monoterapia.

Farmacocinética:

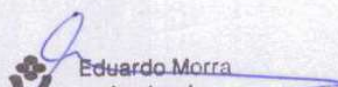
BISOPROLOL D VANNIER se absorbe bien, sin ser afectada por las comidas. No se observan cambios en la biodisponibilidad de ninguno de sus componentes al administrarlos en forma conjunta en 1 comprimido único. La vida media de eliminación del bisoprolol es de 7-15 horas y la de la hidroclorotiazina es de 4-10 hs. El porcentaje de droga excretada sin cambios es de 55% para el bisoprolol y 60% para la hidroclorotiazida.

Bisoprolol fumarato

Bisoprolol se absorbe y tiene una biodisponibilidad de un 90% tras administración oral. Aproximadamente un 30% de Bisoprolol se halla unido a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 3.5 l/kg. El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La vida media plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria. Bisoprolol se excreta en la misma proporción por 2 vías. La mitad (50%) se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que serán excretados por los riñones. La otra mitad (50%) se excreta por los riñones de forma inalterada. Dado que la eliminación tiene lugar en la misma proporción en hígado y riñones, no se suele requerir un ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal o función hepática deteriorada. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y con función hepática o renal deteriorada. La cinética de Bisoprolol es lineal e independiente de la edad. Los niveles plasmáticos de Bisoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y crónica (NYHA grado III) son mayores y la vida media se prolonga en comparación con los valores de los voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima a nivel constante es de 64+/-21 ng/ml a una dosis diaria de 10 mg y vida media de 17+/-5 horas.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es bien absorbida luego de su administración oral. La absorción de hidroclorotiazida se encuentra reducida en pacientes con falla cardíaca congestiva.


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


Farm. MARIA TERESIA PEREZ
Químico Farmacéutico
Matrícula N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

Puede observarse el inicio de su acción aproximadamente a las 2 horas y el pico del efecto a las 4 horas. Su acción persiste alrededor de 6 a 12 horas. Las tiazidas se eliminan rápidamente por vía renal.

Posología:

BISOPROLOL D VANNIER es la terapia de primera línea para tratar la hipertensión media a moderada en pacientes nuevos diagnosticados y pacientes no controlados con su terapia presente o en pacientes que tienen reacciones adversas con su actual tratamiento. La terapia antihipertensiva debe ser iniciada con la dosis más baja de BISOPROLOL D VANNIER, es decir, 1 simple comprimido de 2.5 mg 1 vez al día. Si no es suficiente la dosis puede ser titulada a intervalos de 14 días, hasta llegar a administrar como dosis máxima 2 comprimidos de BISOPROLOL D VANNIER 10, 1 vez al día.

Suspensión de la terapia: si se planifica suspender la terapia con BISOPROLOL D VANNIER, esto debería lograrse gradualmente en un período de aproximadamente 2 semanas.

Pacientes con deterioro renal o hepático: se debe prestar cuidado al dosificar/titular pacientes con deterioro hepático o disfunción renal. Debido a que no existe ninguna indicación de que la hidroclorotiazida sea dializable y sólo información limitada sugiere que el bisoprolol no es dializable, el reemplazo de la droga no es necesario en pacientes que están sometidos a diálisis.

Pacientes ancianos: generalmente no se requiere ajustar las dosis, basándose en la edad, a menos que exista una disfunción renal o hepática significativa.

Niños: no existe experiencia pediátrica con BISOPROLOL D VANNIER.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca manifiesta, bloqueo AV (auriculoventricular) de segundo o tercer grado, bradicardia sinusal acentuada, anuria e hipersensibilidad a alguno de los 2 componentes de este producto u otras drogas derivadas de las sulfonamidas.

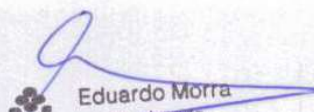
Precauciones:

BISOPROLOL D VANNIER debe ser prescrito con cuidado a pacientes con insuficiencia cardíaca compensada. Como la terapia de largo plazo con β -bloqueadores puede precipitar una insuficiencia cardíaca, se recomienda la observación cuidadosa de las señales y síntomas iniciales de esa situación clínica.

Enfermedad broncoespástica: Se recomienda un monitoreo cuidadoso cuando se administra BISOPROLOL D VANNIER a pacientes con enfermedad broncoespástica. Se debe administrar la más baja dosis eficaz, y debe haber disponibilidad de un agonista β (broncodilatador).

Diabetes e hipoglucemia: los beta-bloqueantes pueden enmascarar los primeros síntomas de hipoglucemia, especialmente la taquicardia; BISOPROLOL D VANNIER debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

Trastornos hepáticos y renales: En pacientes con trastornos de la función hepática o renal, de grado leve o moderado no es necesario ajustar la dosis.


Eduardo Morra
Apederado
Laboratorio VANNIER S.A.


Fam. MARIA ELENA PEREZ
Directora General
Matrícula Profesional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

En pacientes cuyo clearance de creatinina es menor a 40 ml/min, la concentración plasmática de bisoprolol se triplica. Si se observa trastorno renal el tratamiento debe discontinuarse.

En pacientes con función hepática deteriorada, se puede alterar el balance de fluidos y electrolitos. La eliminación de bisoprolol es más lenta en pacientes con cirrosis.

Tirotoxicosis: los beta-bloqueantes pueden enmascarar los primeros síntomas de hipertiroidismo, por ejemplo, la taquicardia. La interrupción abrupta del tratamiento con beta-bloqueantes produce exacerbación de los síntomas hipertiroides y puede provocar la precipitación de una crisis tiroidea.

Los β -bloqueadores también pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica.

Después de la suspensión abrupta de la terapia con β -bloqueadores, se han observado aumento de angina de pecho y, algunas veces infarto del miocardio o arritmia ventricular en pacientes con enfermedad coronaria. Estos pacientes, por lo tanto, deben ser aconsejados a no suspender o discontinuar la medicación sin recomendación médica.

Interacciones medicamentosas:

Puede intensificar el efecto de otros agentes antihipertensivos. BISOPROLOL D VANNIER no debería combinarse con otros agentes betabloqueadores.

En caso de coadministración con drogas depletoras de las catecolaminas (por ej. reserpina o guanetidina), el paciente debe ser monitoreado debido al efecto aditivo de beta- bloqueo adrenérgico.

En el caso de pacientes que reciben terapia con clonidina y BISOPROLOL D VANNIER, se recomienda que BISOPROLOL D VANNIER sea suspendido varios días antes de la suspensión de la clonidina.

En caso de administrar simultáneamente con depresivos miocárdicos o inhibidores de la conducción, como antagonistas del calcio del tipo de verapamilo u otros antiarrítmicos puede aparecer hipotensión, bradicardia y otros trastornos del ritmo cardíaco.

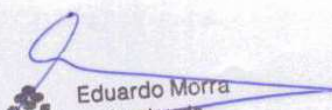
Carcinogénesis y mutagénesis:

Los estudios en animales de laboratorio no han mostrado potencial carcinogénico o mutagénico proveniente del fumarato de bisoprolol. De igual modo, no se han registrado evidencias de carcinogénesis o mutagénesis potenciales en estudios de hidroclorotiazida en animales de laboratorio o en estudios in vitro, excepto cuando fueron analizados los resultados en el ratón macho de la familia de los múridos (evidencia ambigua de hepatocarcinoma y evidencias positivas en 3 de 8 tests de mutagenicidad). Los estudios de reproducción en ratones que recibieron BISOPROLOL D VANNIER no han mostrado alteraciones en la fertilidad.

El uso continuo y prolongado en el tiempo del diurético tiazídico Hidroclorotiazida, podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanoicítico.

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de BISOPROLOL D VANNIER en mujeres embarazadas. Por lo tanto, este medicamento debe ser utilizado en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


Farm. MARIA FLORENCIA PEREZ
Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

Lactancia:

Las madres que estén en período de lactancia deben suspender la mediación en virtud del potencial para graves efectos en los lactantes.

Efectos no teratogénicos: las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en el cordón umbilical. Existe el riesgo de ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente otros efectos adversos que se presentan en adultos.

Gerontes: los estudios llevados a cabo no han demostrado diferencias de seguridad o eficacia en el tratamiento con este grupo etario y los jóvenes. No se puede descartar la posibilidad de mayor sensibilidad en individuos gerontes.

Reacciones adversas:

Conforme a los estudios clínicos llevados a cabo, BISOPROLOL D VANNIER es bien tolerado, las reacciones adversas son poco frecuentes y cuando aparecen suelen ser leves y desaparecen al poco tiempo. Pueden aparecer bradicardia, arritmia, isquemia periférica, angina de pecho, broncoespasmo, tos, rinitis, astenia, fatiga, edema periférico, mareos, dolor de cabeza, mialgia, calambres, insomnio, somnolencia, disminución de la libido, impotencia, diarrea, náuseas, dispepsia.

Bisoprolol Fumarato:

Datos post-comercialización: No existen datos post-comercialización de Bisoprolol en la indicación de insuficiencia cardíaca crónica.

Los datos que se aportan a continuación provienen de la experiencia post-comercialización de Bisoprolol en las indicaciones de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica.

Frecuente >1% y <10%:

Circ: sensación de frío o entumecimiento en las extremidades.

SNC: cansancio, agotamiento, mareo, dolor de cabeza (estos síntomas aparecen sobre todo al principio de la terapia, son generalmente leves y suelen desaparecer en 1-2 semanas).

GI: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.

Infrecuente >0.1% y <1%:

General: debilidad muscular y calambres.

Circ: bradicardia, alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión ortostática.

SNC: alteraciones del sueño, depresión.

Vías respiratorias: broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o anamnesis con molestias obstructivas.

Rara >0.01% y <0.1%:

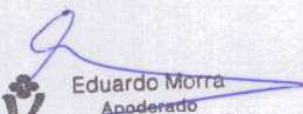
SNC: pesadilla, alucinaciones.

Piel: reacciones de hipersensibilidad (picor, rubefacción, erupción).

Hígado: aumento del nivel de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT), hepatitis.

Metabolismo: aumento de triglicéridos.

Urogenital: alteraciones en la potencia sexual.


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


Farm. VANA FLORENCIA PEREZ
Dirección Técnica
Acreditación Nacional Nº 19370
Laboratorio VANNIER S.A.

ORL: deterioro de la audición, rinitis alérgica, reducción del lagrimeo (a tener en cuenta si el paciente usa lentes de contacto).

Casos aislados <0.01%:

Ojos: conjuntivitis.

Piel: los betabloqueadores pueden provocar o empeorar psoriasis o inducir erupciones similares a la psoriasis, alopecia.

Hidroclorotiazida:

Aparato digestivo: pancreatitis, ictericia (colestática intrahepática), sialadenitis, vómitos, diarrea, calambres, náuseas, irritación gástrica, constipación y anorexia.

Cardiovasculares: hipotensión ortostática (puede ser potenciada por la ingesta de alcohol, barbitúricos o narcóticos).

Neurológicas: vértigo, mareos, visión borrosa transitoria, cefalea, parestesia, xantopsia, debilidad, inquietud.

Musculoesqueléticas: calambres musculares.

Hematológicas: anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia.

Metabólicas: hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia.

Reacciones de hipersensibilidad: angitis necrosante, síndrome de Stevens – Johnson, insuficiencia respiratoria incluso pneumonitis y edema pulmonar, púrpura, urticaria, rash, fotosensibilidad.

Sobredosificación: Es limitada la información existente de sobredosificación con BISOPROLOL D VANNIER.

Los síntomas esperados con mayor frecuencia en la sobredosificación de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha se han reportado únicamente algunos casos de sobredosificación (máximo 2000 mg) con Bisoprolol, apareciendo bradicardia y/o hipotensión, recuperándose todos los pacientes. Después de la administración de una dosis única elevada de Bisoprolol, existe una gran variabilidad interindividual y parece ser que los pacientes con insuficiencia cardíaca son muy sensibles a pequeñas oscilaciones de dosis. Por lo tanto, es condición indispensable iniciar el tratamiento de estos pacientes de forma gradual. En general, si se diera una sobredosis, se debería interrumpir el tratamiento de Bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles indican que Bisoprolol no es prácticamente dializable y lo mismo parece para la hidroclorotiazida. Las medidas generales sugeridas incluyen inducción de la emesis y/o lavaje gastrointestinal, administración de carbono activado, soporte respiratorio, corrección del balance hidroelectrolítico y tratamiento de las convulsiones.

En base a los esperados efectos farmacológicos y las recomendaciones para otros betabloqueantes, se tomarán las siguientes medidas:

Bradicardia: administración I.V. de atropin. Si la respuesta es inapropiada podrá utilizarse isoproterenol o cualquier otro fármaco con actividad cronotrópica positiva. En algunos casos puede ser necesaria la colocación de un marcapaso transvenoso. **Hipotensión:** se administrarán líquidos I.V. y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón I.V.

Bloqueo AV (2º ó 3º grado): los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados administrándoles isoproterenol en infusión o, si se considera apropiado, mediante la colocación de un marcapaso transvenoso.


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


Farm. MARILYN LUCENA PEREZ
Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: administración I.V. de diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: administrar tratamiento broncodilatador como isoproterenol y/o aminofilina.

Hipoglucemia: administración de glucosa I.V.

Vigilancia: el balance hidroelectrolítico y la función renal deben ser monitoreadas hasta su normalización.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano para efectuar los tratamientos específicos, o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962 - 6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 y 4658 - 7777.

Presentaciones:

Comprimidos de 2,50 mg: cajas de 10, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario.

Comprimidos de 5 mg: cajas de 10, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario.

Comprimidos de 10 mg: cajas de 10, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario.

Conservación: conservar a temperatura ambiente menor a los 30° C, al abrigo de la luz.

**ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN
NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Directora Técnica: María Florencia Pérez - Farmacéutica.

Elaborado por: LABORATORIO VANNIER S.A.

Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta industrial: Benito Quinquela Martín 2228 (1296) Buenos Aires.

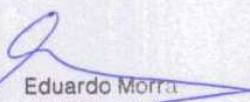
Teléfono: 4303 - 4114 / 4365 / 4366

5031 - 1000 / 1001

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 54.003

Última revisión 11/20


Eduardo Morra
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


Farm. MARIA FLORENCIA PEREZ
Directora Técnica
Matrícula Profesional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-83542779- VANNIER - Prospectos - Certificado N54.003

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.28 11:09:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.28 11:09:40 -03:00