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

DISPOSICIÓN Nº 4475

BUENOS AIRES, 31 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003608-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica(ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

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

DISPOSICIÓN Nº 4475

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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 transcriptos 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 virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 4475

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 SYNCROCOR D y nombre/s genérico/s NEBIVOLOL + HIDROCLOROTIAZIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por IVAX ARGENTINA 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 - Autorízanse 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 Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

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

DISPOSICIÓN Nº 4475

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 Nº:1-0047-0000-003608-12-7

DISPOSICIÓN Nº:

4475

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

4475

Nombre comercial: SYNCROCOR D

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL + HIDROCLOROTIAZINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DR. LUIS BELAUSTEGUI Nº 2957/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES – CASTELLI Nº 6701, MUNRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SYNCROCOR D 5/12.5 mg.

Clasificación ATC: C07B.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES QUE YA TOMAN UNO DE LOS FÁRMACOS, NO ALCANZAN LOS OBJETIVOS DE TENSION ARTERIAL PLANTEADOS Y TIENEN QUE ASOCIAR FÁRMACOS. SE RECOMIENDA NO COMENZAR CON LA COMBINACION A DOSIS FIJAS DE NEBIVOLOL E

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

4475

HIDROCLOROTIAZIDA HASTA ESTABILIZAR LAS DOSIS DE CADA UNO DE LOS COMPONENTES. EL PRODUCTO ESTA INDICADO EN PACIENTES EN LOS QUE SE HA DEMOSTRADO QUE SU PRESION ARTERIAL ESTA ADECUADAMENTE CONTROLADA CON NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA EN MONOTERAPIA ADMINISTRADOS AL MISMO TIEMPO.

Concentración/es: 12.5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg, NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.3 mg, LACTOSA 23 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.9 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, OPADRY Y-1-18128 A 6.865 mg, ROJO PUNZO L.A. 30% 0.034 mg, CELLACTOSE 80 178.85 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC-ACLAR-AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

4475

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SYNCROCOR D 5/25 mg.

Clasificación ATC: C07B.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES QUE YA TOMAN UNO DE LOS FÁRMACOS, NO ALCANZAN LOS OBJETIVOS DE TENSION ARTERIAL PLANTEADOS Y TIENEN QUE ASOCIAR FÁRMACOS. SE RECOMIENDA NO COMENZAR CON LA COMBINACION A DOSIS FIJAS DE NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA HASTA ESTABILIZAR LAS DOSIS DE CADA UNO DE LOS COMPONENTES. EL PRODUCTO ESTA INDICADO EN PACIENTES EN LOS QUE SE HA DEMOSTRADO QUE SU PRESION ARTERIAL ESTA ADECUADAMENTE CONTROLADA CON NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA EN MONOTERAPIA ADMINISTRADOS AL MISMO TIEMPO.

Concentración/es: 25 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg, NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.3 mg, LACTOSA 23 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.9 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg,

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

OPADRY Y-1-18128 A 6.52 mg, ROJO PUNZO L.A. 30% 0.038 mg, CELLACTOSE 80 166.35 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC-ACLAR-AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

4475

Dr. OTTO A. ORSINGHER
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 Nº 4475

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

2

4475

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

SYNCROCOR D
NEBIVOLOL – HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:
Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (equivalente a 5.45 mg de Nebivolol clorhidrato)	5,000 mg	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg	25,000 mg
Cellactose 80*	178,850 mg	166,350 mg
Lactosa	23,000 mg	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg	2,300 mg
Opadry Y-1 18128-A	6,865 mg	6,520 mg
Laca alum. Rojo Punzó 4R al 30%	0,034 mg	0,038 mg

**Corresponde a mezcla de 75% Lactosa y 25% Celulosa Microcristalina*

ACCION TERAPEUTICA:
Hipotensor y diurético.

INDICACIONES:
Hipertensión arterial, en pacientes que ya toman uno de los fármacos, no alcanzan los objetivos de tensión arterial planteados y tienen que asociar fármacos. Se recomienda no comenzar con la combinación a dosis fija de nebivolol e hidroclorotiazida hasta estabilizar las dosis de cada uno de los componentes. El producto está indicado en pacientes en los que se ha demostrado que su presión arterial está adecuadamente controlada con nebivolol e hidroclorotiazida en monoterapia, administrados al mismo tiempo.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:
Acción Farmacológica:
Nebivolol
Nebivolol es un racemato compuesto por dos enantiómeros, el SRRR – Nebivolol y el RSSS – nebivolol, que combina dos actividades:

- Es un antagonista competitivo y selectivo del receptor beta: este efecto se atribuye al enantiómero SRRR.
- Tiene una suave acción vasodilatadora, posiblemente debido a una interacción con la vía de L–arginina / óxido nítrico.

Dosis únicas y repetidas de Nebivolol reducen el ritmo cardíaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se mantiene durante el tratamiento crónico. A dosis terapéuticas, el fármaco carece de antagonismo alfa – adrenérgico. Estudios in vitro e in vivo en animales han demostrado que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca y que, a dosis farmacológicas, no posee acción estabilizadora de la membrana.
En voluntarios sanos, nebivolol no tiene efecto significativo sobre la capacidad máxima de ejercicio ni la resistencia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

Hidroclorotiazida
Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que afecta el mecanismo de reabsorción electrolítico a nivel del túbulo renal distal. Incrementa la excreción urinaria de sodio y cloro, y en menor proporción de potasio y bicarbonato. A través de este mecanismo ejerce una acción diurética y probablemente también parte de su efecto antihipertensivo. Luego de una dosis, la acción diurética se inicia a las 2 horas, alcanza el máximo alrededor de las 4 horas y se mantiene durante 6 a 12 horas. Las tiazidas en general no modifican la presión arterial normal.

Farmacocinética:
Nebivolol
Después de la administración oral, los dos enantiómeros de nebivolol son absorbidos rápidamente. Su biodisponibilidad es baja y variable, con medias del 12% en metabolizadores rápidos (polimorfismo genético metabólico del tipo debrisoquina) y virtualmente completa en metabolizadores lentos. La absorción no se ve afectada por los alimentos. Se metaboliza extensamente - en parte, a metabolitos hidroxiactivos – a través de una hidroxiliación ácida y aromática; N – desalquilación y glucuronización. El metabolismo de nebivolol implica el uso de citocromo P-450 2D6. En metabolizadores rápidos, la sustancial formación de metabolitos hidroxilados en un primer paso parece compensarse, entre los dos fenotipos, por las diferencias del fármaco inalterado. En metabolizadores rápidos, la vida media de eliminación de ambos enantiómeros es de 10 horas; la de sus metabolitos hidroxilados es de 24 horas. En metabolizadores lentos, la vida media de eliminación de los enantiómeros es de 3 a 5 veces mayor, mientras la de los metabolitos hidroxilados es el doble. En metabolizadores rápidos los niveles plasmáticos del enantiómero RSSS son ligeramente mayores que los del enantiómero SRRR; en metabolizadores lentos, esta diferencia es mayor.
En la mayoría de los sujetos (metabolizadores rápidos), la concentración estable para nebivolol se alcanza en un día, y en unos pocos días para los metabolitos hidroxilados. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis dentro del rango de 1 a 30 mg. La farmacocinética del fármaco no se ve afectada por la edad.
En el plasma, los dos enantiómeros de nebivolol se encuentran ligados predominantemente a la albúmina. La unión a proteína plasmática de nevibolol – SRRR es del 98,1% y la de nevibolol – RSSS es del 97,9%. Una semana después de la administración, el 38% de la dosis se excreta en la orina y el 48% en las heces. La excreción urinaria del fármaco inalterado es inferior al 0,5 % de la dosis.
Hidroclorotiazida
Luego de una dosis oral de hidroclorotiazida el efecto diurético comienza en 2 horas alcanza el máximo a las 4 horas y persiste al menos durante 6 a 12 horas.
Hidroclorotiazida no es metabolizada, pero es eliminada rápidamente por vía renal mayormente en forma no modificada. Su vida media plasmática oscila entre 5.6 y 14.8 horas. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no cruza la barrera hemato-encefálica.

POSOLOGIA/MODO DE ADMINISTRACION:
Adultos:
La dosis es de un comprimido al día, preferentemente a la misma hora del día. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas.
Pacientes con insuficiencia renal:
No se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave.
Pacientes con insuficiencia hepática:
Los datos en pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por lo tanto, la administración en estos pacientes está contraindicada.
Ancianos:
Dada la limitada experiencia en pacientes mayores de 75 años, la administración en estos pacientes se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada.
Niños y adolescentes:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

No se han realizado estudios en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida).
- Insuficiencia hepática o función hepática alterada.
- Anuria, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/ min.).
- Insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Enfermedad del seno, incluyendo bloqueo senoatrial.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/minuto previo al inicio de la terapia).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Alteraciones graves de la circulación periférica.
- Antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial.
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Todas las advertencias referentes a cada monofármaco, como se listan a continuación, deberían aplicar también a la combinación a dosis fija de ambos.

Nebivolol

Las siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Anestesia: El bloqueo beta continuado reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá interrumpir el antagonista betaadrenérgico al menos 24 horas antes. Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica. El paciente puede ser protegido frente a reacciones vagales mediante administración intravenosa de atropina.

Cardiovascular: En general, los antagonistas betaadrenérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado. En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas betaadrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ejemplo en 12 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris. Los antagonistas betaadrenérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50-55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis. Los antagonistas betaadrenérgicos deben emplearse con precaución: en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones. En pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción. En pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa: los antagonistas betaadrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La combinación de nebivolol con antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo y diltiazem, con medicamentos antiarrítmicos de Clase I, y con medicamentos antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

Metabólico/Endocrino: Nebivolol no afecta los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). Los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

5

4475

bloqueantes betaadrenérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipartiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.
Respiratorio: En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas betaadrenérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la bronco-constricción.
Otros: Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar antagonistas beta-adrenérgicos solamente después de un estudio detallado. Los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alergenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Hidroclorotiazida
Insuficiencia renal: Sólo se obtiene un beneficio completo de los diuréticos tiazídicos si la función renal no está alterada. En paciente con enfermedad renal, las tiazidas pueden aumentar la azotemia. En pacientes con la función renal alterada se pueden producir efectos acumulativos de este principio activo. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, indicado por un aumento del nitrógeno no proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético.
Efectos metabólicos y endocrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Se han asociado incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento con tiazidas puede precipitar la hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes.
Desequilibrio electrolítico: Al igual que todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos, se deberán efectuar determinaciones periódicas de electrolitos en suero a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluida hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio de fluidos o de electrolitos (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio de fluidos o de electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). En caso de hipopotasemia, los pacientes con síndrome QT largo, tanto congénito como yatrogénico, están particularmente en situación de alto riesgo. La hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riego de arritmia cardiaca. En pacientes con riesgo de hipopotasemia está indicado monitorizar el potesio plasmático más frecuentemente, empezando durante la semana de haber iniciado el tratamiento. En pacientes edematosos se puede dar hiponatremia dilucional cuando hace calor. El déficit de cloruros es generalmente leve y generalmente no requiere tratamiento.
Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles séricos de calcio, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función peratiroidea.
Se ha demostrado que las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia.
Lupus eritomatoso: Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritomatoso sistémico con el uso de tiazidas.
Test antidopaje: Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje.
Otros: Pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial. En raros casos se han notificado reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos (ver sección Reacciones adversas). Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario reiniciar el tratamiento, se recomienda proteger las zonas expuestas

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

TEVA Group Member
F.M.A.T. FOLIO 371 MESA DE ENTRADAS
4475

del sol o de los rayos UVA artificiales.
Proteínas ligadas al yodo: Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de proteínas ligadas al yodo, sin presentar signos de alteración tiroidea.

Combinación Nebivolol/ Hidroclorotiazida
Además de las advertencias referentes a los monofármacos, las siguientes advertencias son aplicables específicamente al producto:
Intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactasa.
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa, no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Interacciones farmacodinámicas:
Nebivolol
Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas betaadrenérgicos en general.
Combinaciones no recomendadas:
Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.
Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo / diltiazem: influencia negativa sobre la contractibilidad y la conducción atrioventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes puede producir una profunda hipotensión y un bloqueo atrioventricular.
Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): el uso concomitante de medicamentos antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). Una interrupción brusca, particularmente si es previa a la discontinuación de un beta-bloqueante, puede incrementar el riesgo de "hipertensión de rebote".

Combinaciones que deben usarse con precaución
Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (Amiodarona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción atrioventricular.
Anestésicos – líquidos volátiles halogenados: El uso concomitante de antagonistas beta-adrenégicos y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Como regla general, se debe evitar la interrupción repentina del tratamiento betabloqueante. El anestesista debe ser informado cuando el paciente esté tomando la combinación fija de nebivolol e hidroclorotiazida.
Insulina y fármacos antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta los niveles de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).
Combinaciones a tener en cuenta
- Glucósidos digitálicos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción atrioventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no han mostrado ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.
- Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amiodipino, felodipino, lacidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nitrendipino): el uso concomitante puede incrementar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, barbitúricos y fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los betabloqueantes (efecto aditivo).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): no afectan el efecto reductor de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

la presión sanguínea de nebivolol.
- Agentes simpaticomiméticos: el uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas betaadrenérgicos. Los agentes betaadrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfaadrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardíaco).

Hidroclorotiazida
Interacciones potenciales relacionadas a hidroclorotiazida:
Uso concomitante no recomendado:
- Litio: Las tiazidas reducen el aclaramiento renal del litio, y como consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar cuando se usa concomitantemente con hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda el uso en combinación con litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.
- Medicamentos que afectan los niveles de potasio: El *efecto* de depleción de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

Uso concomitante con precaución:
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3g/día), inhibidores de la COX2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos.
Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se tiene que prescribir suplementos de calcio, los niveles séricos de calcio deben monitorizarse y se debe ajustar la dosis de calcio convenientemente.
Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio: Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre la combinación a dosis fija de nebivolol e hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular): Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida). Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida). Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, clamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol). Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.).
Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina): El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.
Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina): El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético.
Metformina: Metformina debe usarse con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.
Betabloqueantes y diazóxido: El efecto hipergluocémico de los betabloqueantes, diferentes de nebivolol, y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.
Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina): El efecto de las aminas presoras puede ser

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

disminuido.
Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina.
Salicilatos: En caso de dosis altas de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central.
Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones como la gota.
Medio de contraste yodado: En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con altas dosis de yodo. Los pacientes deberían ser rehidratados antes de la administración.

Interacciones potenciales relacionadas con nebivolol e hidroclorotiazida:
Uso concomitante a tener en cuenta.
Otros medicamentos antihipertensivos:
Se pueden dar efectos hipotensores aditivos o potenciación de los mismos durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos antihipertensivos.
Antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, drogas narcóticas y alcohol: La administración concomitante de la combinación a dosis fija de nebivolol e hidroclorotiazida con estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor y/o producir hipotensión postural.

Interacciones farmacocinéticas:
Nebivolol
Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo de nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima, especialmente paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidine puede llevar a aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol lo que se asocia a un riesgo aumentado de bradicardia intensa y reacciones adversas. La administración conjunta de cimetidina incrementó los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la farmacocinética de nebivolol. Dado que la combinación a dosis fija de nebivolol e hidroclorotiazida puede tomarse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden coprescribirse. Combinando nebivolol con nicardipino se incrementaron ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración junto con alcohol, furosemida o hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina.

Hidroclorotiazida
La absorción de hidroclorotiazida está alterada en presencia de resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, resinas de colestiramina y de colestipol).
Agentes citotóxicos:
Con el uso de hidroclorotiazida al mismo tiempo que agentes citotóxicos (por ejemplo ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) cabe esperar una toxicidad aumentada en la médula ósea (en particular granulocitopenia).

Embarazo y lactancia
Uso en el embarazo:
Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo está contraindicado.
No se dispone de datos adecuados sobre el uso de la combinación a dosis fija de nebivolol e hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales en los dos componentes individuales son insuficientes con respecto a los efectos que tiene la

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

combinación de nebivolol e hidroclorotiazida sobre la reproducción.
Nebivolol
No existen datos suficientes sobre el uso de nebivolol en mujeres embarazadas para establecer su daño potencial. Sin embargo, nebivolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes betaadrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo cual ha sido asociado a retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido.
Hidroclorotiazida
Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base a su mecanismo de acción, puede causar ictericia, alteraciones electrolíticas, y trombocitopenia en el feto y en el recién nacido. Hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo útero placentario.
Uso durante la lactancia:
La combinación a dosis fija de nebivolol e hidroclorotiazida está contraindicado durante el periodo de lactancia. Se desconoce si nebivolol se excreta por la leche humana. Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana. Hidroclorotiazida puede disminuir o incluso suprimir la secreción de leche.
Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los pacientes tratados con antihipertensivos, pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS:
Las reacciones adversas se mencionan separadamente para cada principio activo.
Nebivolol
Las reacciones adversas notificadas tras la administración de nebivolol solo, que son en la mayoría de los casos de intensidad leve a moderada, se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas por frecuencia: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100), muy raras (≤ 1/10.000) y de frecuencia no conocida.
Trastornos del sistema inmunológico
No conocidas: Edema angioneurótico e hipersensibilidad.
Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: Pesadillas, depresión.
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: cefalea, vértigo, Parestesia.
Muy raras: síncope.
Trastornos oculares
Poco frecuentes: visión alterada.
Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: bradicardia, insuficiencia cardíaca, enlentecimiento de la conducción AV/bloqueo AV.
Trastornos vasculares
Poco frecuentes: hipotensión, (aumento de) claudicación intermitente.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: disnea.
Poco frecuentes: broncoespasmo.
Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: estreñimiento, náuseas, diarrea.
Poco frecuentes: dispepsia, flatulencia, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: prurito, rash eritematoso.
Muy raras: agravamiento de la psoriasis.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

10

4475

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: impotencia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: cansancio, edema.
Las siguientes reacciones adversas se han observado también con algunos antagonistas betaadrenérgicos: alucinaciones, psicosis, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad óculomucocutánea.

Hidroclorotiazida
Los efectos adversos que se han notificado con el uso de hidroclorotiazida sola incluyen los siguientes:
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.
Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilácticas.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.
Trastornos psiquiátricos: apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, alteraciones del sueño, agitación.
Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.
Trastornos oculares: xantopsia, visión borrosa, miopía (agravada), disminución de lagrimeo.
Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
Trastornos cardíacos: arritmias cardíacas, palpitaciones.
Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: distrés respiratorio, pneumonitis, neumonía intersticial y edema pulmonar.
Trastornos gastrointestinales: boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares: ictericia colestática, colecistitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrosante, necrolisis epidérmica tóxica.
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, mialgia.
Trastornos renales y urinarios: disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, pirexia, fatiga, sed.
Investigaciones: cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

SOBREDOSIS
Síntomas:
No hay datos disponibles acerca de la sobredosificación con nebivolol. Los síntomas de sobredosificación con betabloqueantes son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardíaca aguda. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación debido a una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con hidroclorotiazida son náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.
Tratamiento:
En el caso de sobredosificación o de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Deben

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

11

4475

comprobarse los niveles de glucosa en sangre. Los niveles séricos de electrolitos y creatinina deben ser monitorizados frecuentemente. La absorción de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y un laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vagales importantes deben tratarse por administración de atropina o metilatropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/substitutos del plasma, y si es necesario, con catecolaminas. Los desequilibrios electrolíticos deben ser corregidos. El efecto betabloqueante puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de hidrocloruro de isoprenalina, empezando con una dosis de aproximadamente 5 µg/min., o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/min, hasta que se haya obtenido el efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse isoprenalina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50-100 µg/kg de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse pasada una hora, para continuar si es necesario - con una perfusión i.v. de glucagón 70 µg/kg/h. En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse un marcapasos.

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

PRESENTACIONES:

Envases con 14, 15, 28, 30 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:
Conservar en su envase original a temperatura no superior a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificados Nro
IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

32

4 4 7 5

PROYECTO DE RÓTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina
Recubiertos (*)

Contenido: 14 comprimidos

SYNCROCOR D 5/12.5 mg
NEBIVOLOL - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (equivalente a 5.45 mg de Nebivolol clorhidrato)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Cellactose 80*	178,850 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Opadry Y-1 18128-A	6,865 mg
Laca alum. Rojo Punzó 4R al 30%	0,034 mg

** Corresponde a mezcla de 75% Lactosa y 25% Celulosa Microcristalina*

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:
Vencimiento:

Serie N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

35

4475

PROYECTO DE RÓTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina
Recubiertos (*)

Contenido: 500 comprimidos

SYNCROCOR D 5/12.5 mg
NEBIVOLOL - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (equivalente a 5.45 mg de Nebivolol clorhidrato)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	12,500 mg
Cellactose 80*	175,850 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Opadry Y-1 18128-A	6,865 mg
Laca alum. Rojo Punzó al 30%	0,034 mg

** Corresponde a mezcla de 75% Lactosa y 25% Celulosa Microcristalina*

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:
Vencimiento:

Serie N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

4475

PROYECTO DE RÓTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina
Recubiertos (*)

Contenido: 14 comprimidos

SYNCROCOR D 5/25 mg
NEBIVOLOL/ HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (equivalente a 5.45 mg de Nebivolol clorhidrato)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	25,000 mg
Cellactose 80*	166,350 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Opadry Y-1 18128-A	6,520 mg
Laca alum. Rojo Punzó 4R al 30%	0,038 mg

** Corresponde a mezcla de 75% Lactosa y 25% Celulosa Microcristalina*

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:
Vencimiento:

Serie N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Sulpacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

4475

PROYECTO DE RÓTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina
Recubiertos (*)

Contenido: 500 comprimidos

SYNCROCOR D 5/25 mg
NEBIVOLOL/ HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Nebivolol (equivalente a 5.46 mg de Nebivolol clorhidrato)	5,000 mg
Hidroclorotiazida	25,000 mg
Cellactose 80*	166,350 mg
Lactosa	23,000 mg
Croscarmelosa sódica	6,900 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,000 mg
Estearato de magnesio	2,300 mg
Opadry Y-1 18128-A	6,520 mg
Laca alum. Rojo Punzó N° al 30%	0,038 mg

** Corresponde a mezcla de 75% Lactosa y 25% Celulosa Microcristalina*

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:
Vencimiento:

Serie N°:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA
Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 5701 (B1608ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003608-12-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4475, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por IVAX ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SYNCROCOR D

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL + HIDROCLOROTIAZINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DR. LUIS BELAUSTEGUI Nº 2957/59, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES – CASTELLI Nº 6701, MUNRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SYNCROCOR D 5/12.5 mg.

Clasificación ATC: C07B.

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

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES QUE YA TOMAN UNO DE LOS FÁRMACOS, NO ALCANZAN LOS OBJETIVOS DE TENSION ARTERIAL PLANTEADOS Y TIENEN QUE ASOCIAR FÁRMACOS. SE RECOMIENDA NO COMENZAR CON LA COMBINACION A DOSIS FIJAS DE NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA HASTA ESTABILIZAR LAS DOSIS DE CADA UNO DE LOS COMPONENTES. EL PRODUCTO ESTA INDICADO EN PACIENTES EN LOS QUE SE HA DEMOSTRADO QUE SU PRESION ARTERIAL ESTA ADECUADAMENTE CONTROLADA CON NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA EN MONOTERAPIA ADMINISTRADOS AL MISMO TIEMPO.

Concentración/es: 12.5 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 12.5 mg, NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.3 mg, LACTOSA 23 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.9 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, OPADRY Y-1-18128 A 6.865 mg, ROJO PUNZO L.A. 30% 0.034 mg, CELLACTOSE 80 178.85 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC-ACLAR-AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO

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

HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SYNCROCOR D 5/25 mg.

Clasificación ATC: C07B.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES QUE YA TOMAN UNO DE LOS FÁRMACOS, NO ALCANZAN LOS OBJETIVOS DE TENSION ARTERIAL PLANTEADOS Y TIENEN QUE ASOCIAR FÁRMACOS. SE RECOMIENDA NO COMENZAR CON LA COMBINACION A DOSIS FIJAS DE NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA HASTA ESTABILIZAR LAS DOSIS DE CADA UNO DE LOS COMPONENTES. EL PRODUCTO ESTA INDICADO EN PACIENTES EN LOS QUE SE HA DEMOSTRADO QUE SU PRESION ARTERIAL ESTA ADECUADAMENTE CONTROLADA CON NEBIVOLOL E HIDROCLOROTIAZIDA EN MONOTERAPIA ADMINISTRADOS AL MISMO TIEMPO.

Concentración/es: 25 mg de HIDROCLOROTIAZIDA, 5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg, NEBIVOLOL (COMO CLOHIDRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.3 mg, LACTOSA 23 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.9 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg, OPADRY Y-1-18128 A 6.52 mg, ROJO PUNZO L.A. 30% 0.038 mg, CELLACTOSE 80 166.35 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC-ACLAR-AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a IVAX ARGENTINA S.A. el Certificado Nº 56804, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 31 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4475

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